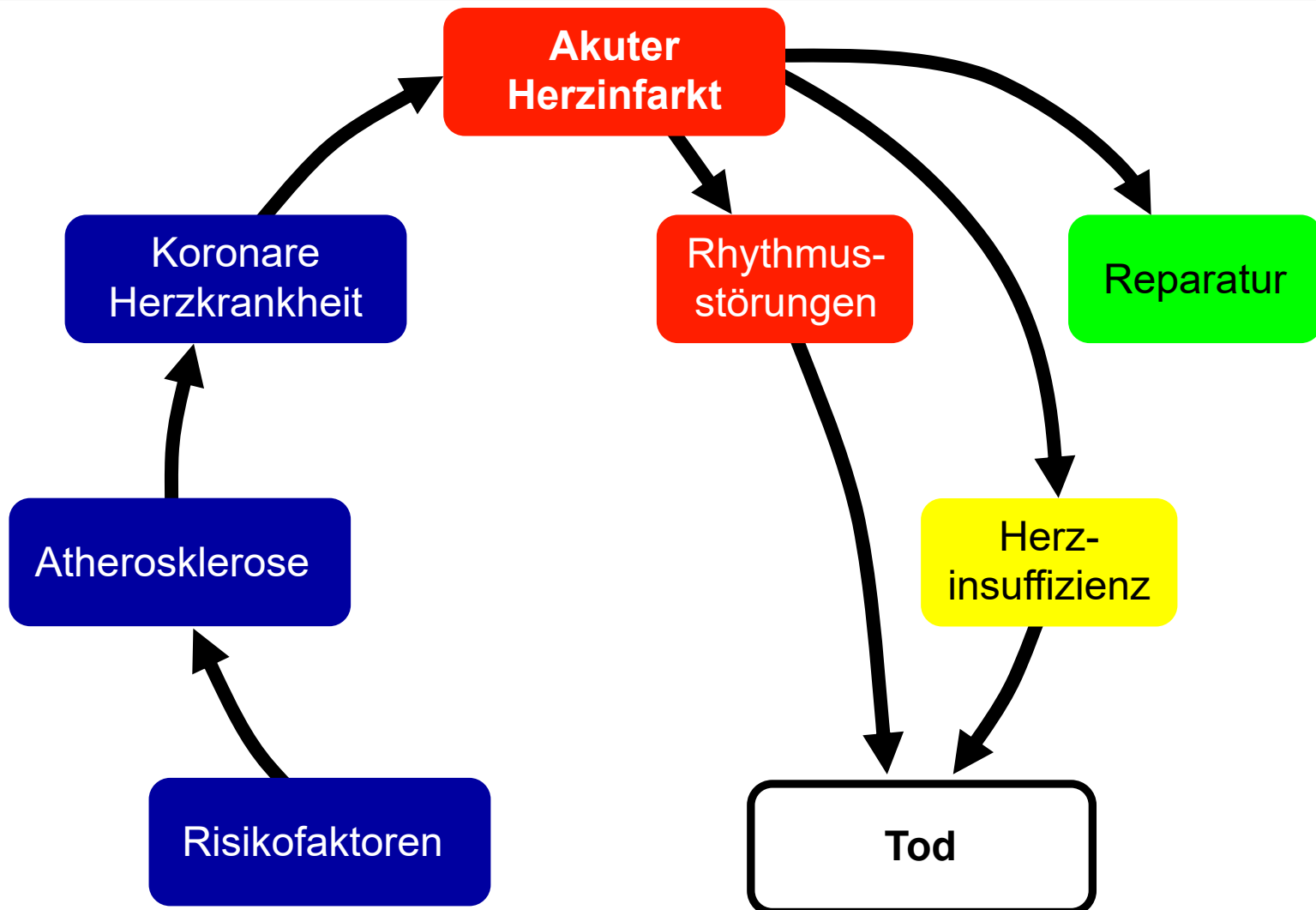


# **KHK**

## **koronare Herzkrankheit**



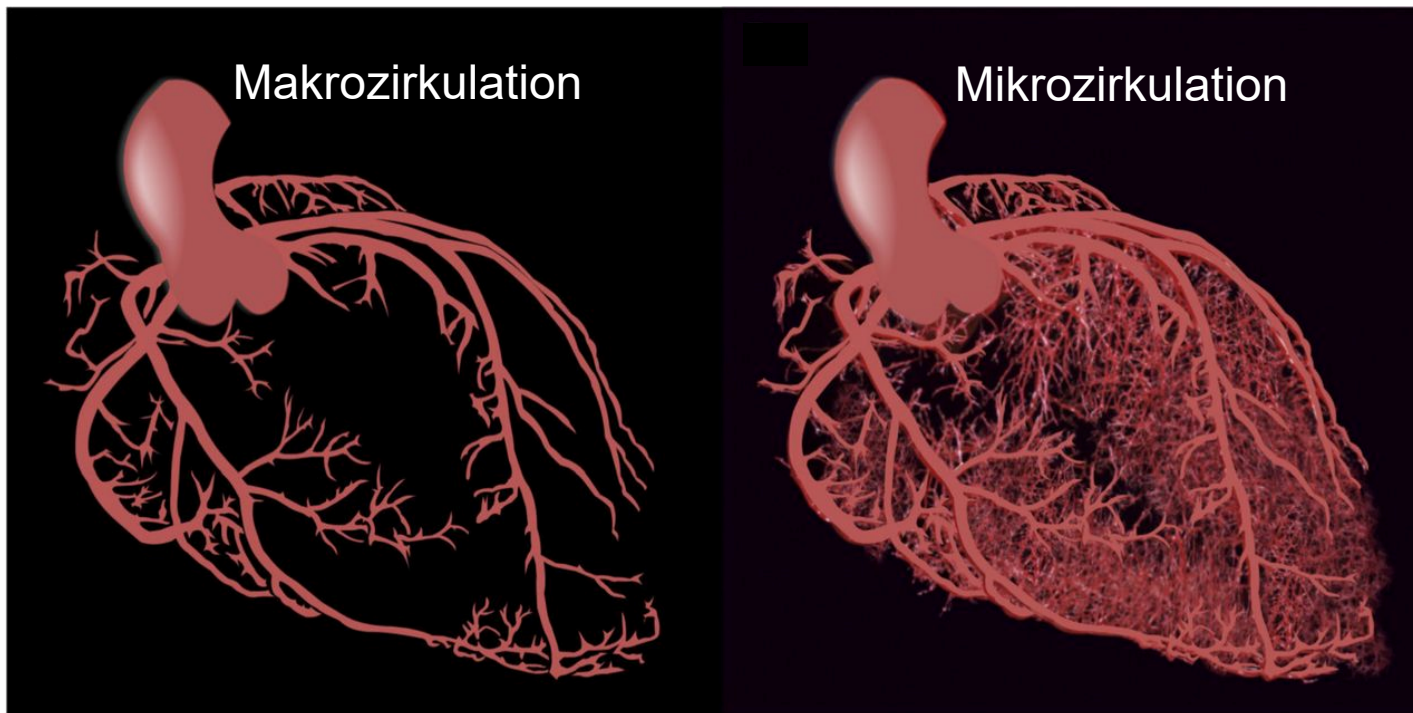
# Das kardiovaskuläre Kontinuum





# Koronare Herzkrankheit

## Konsequenz der Atherosklerose



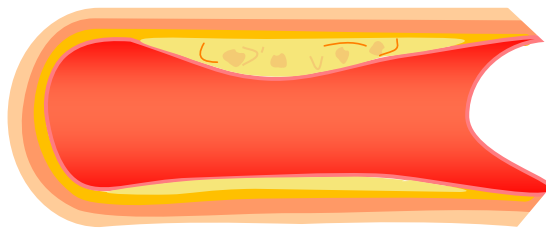
# Strukturelle Veränderungen

## Makro- und Mikrozirkulation



### epikardiale Arterien

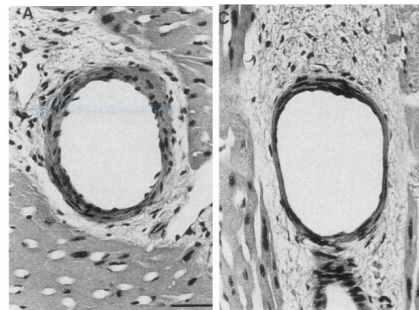
fokale Atherosklerose



diffuse Atherosklerose

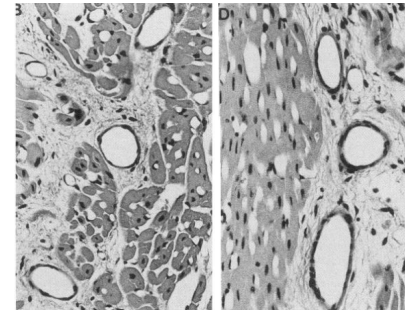
### intramurale kleine Arterien

Atrophie

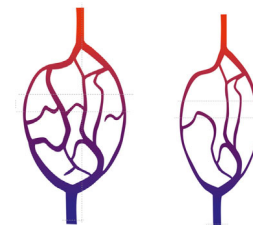


### Arteriolen

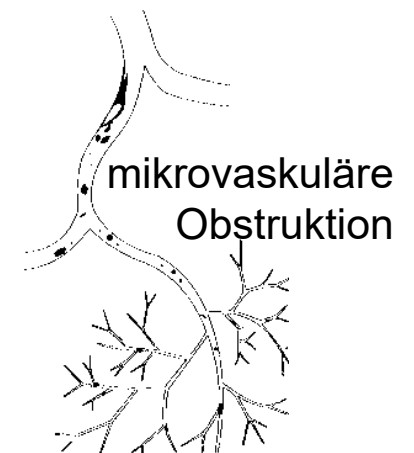
Hypertrophie



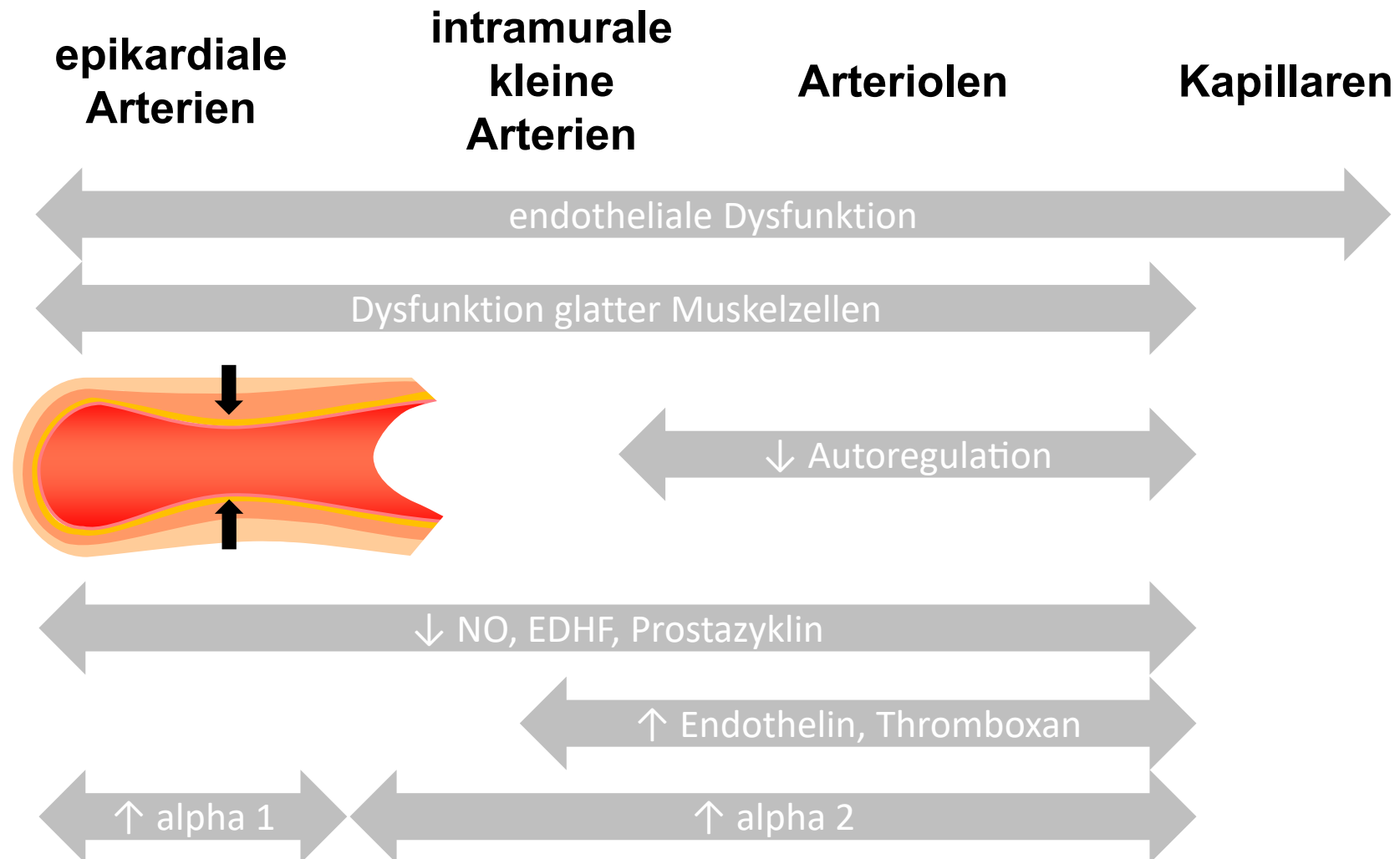
### Kapillaren



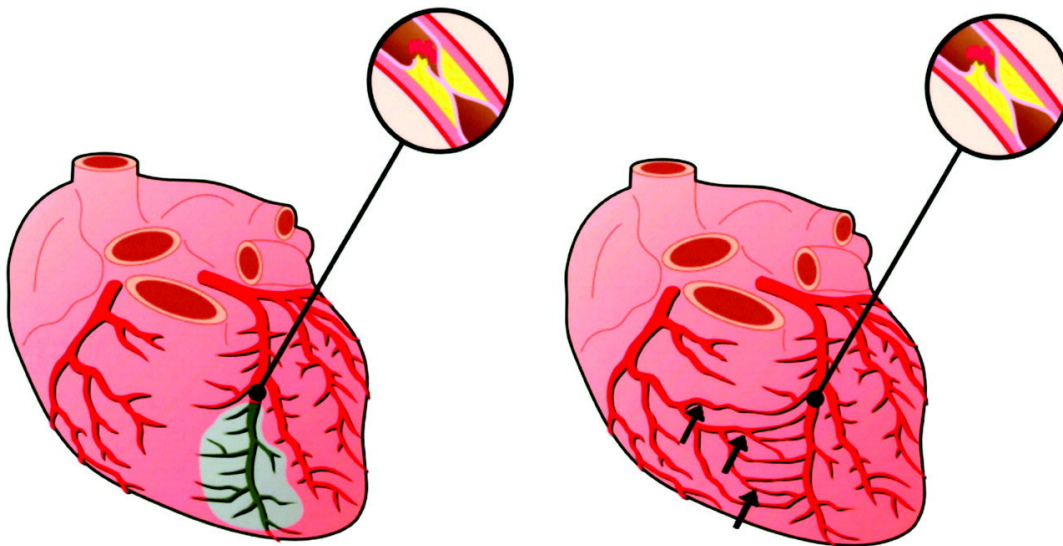
↓ Kapillardichte  
↓ Kapillardiameter



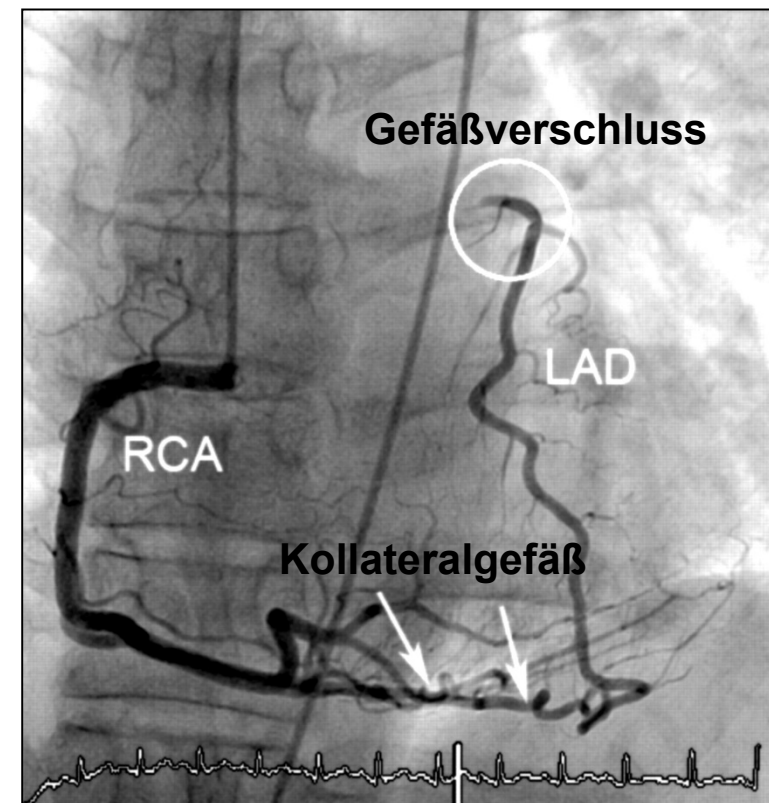
# Funktionelle Veränderungen Makro- und Mikrozirkulation



# Kompensationsmechanismus „Kollateralgefäße“



“...Natural Bypasses Can Save Lives...”



# Koronare Herzkrankheit



## Mechanismen

### chronisch

progrediente epikardiale Stenose

mikrovaskuläre Dysfunktion und Remodeling

Vasospasmus

### akut

Plaque-Ruptur/Erosion mit Koronarverschluss

# Koronare Herzkrankheit



## Symptome

### chronisch

→(belastungsabhängige) Angina pectoris

→Dyspnoe

### akut

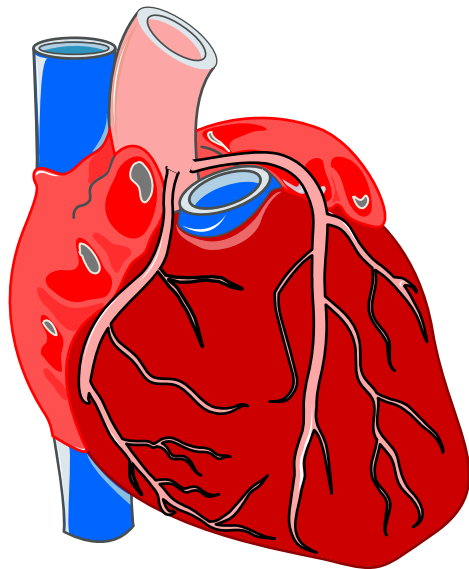
→akutes Koronarsyndrom: STEMI versus NSTEMI



# Myokardischämie



## Definition

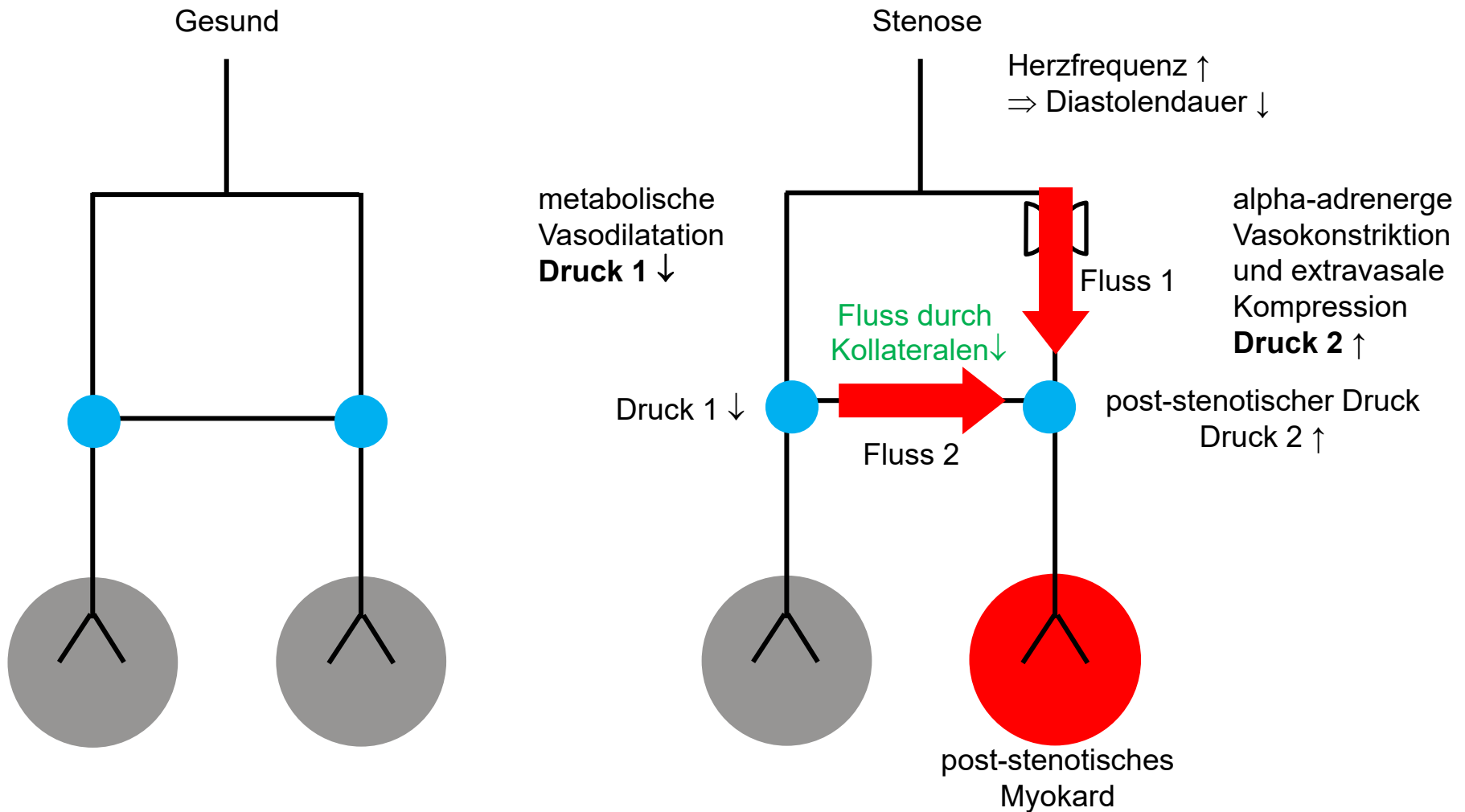


Myokardischämie ist jede Verringerung der Durchblutung, die funktionelle und/oder metabolische Folgen für das betroffene Myokard hat.

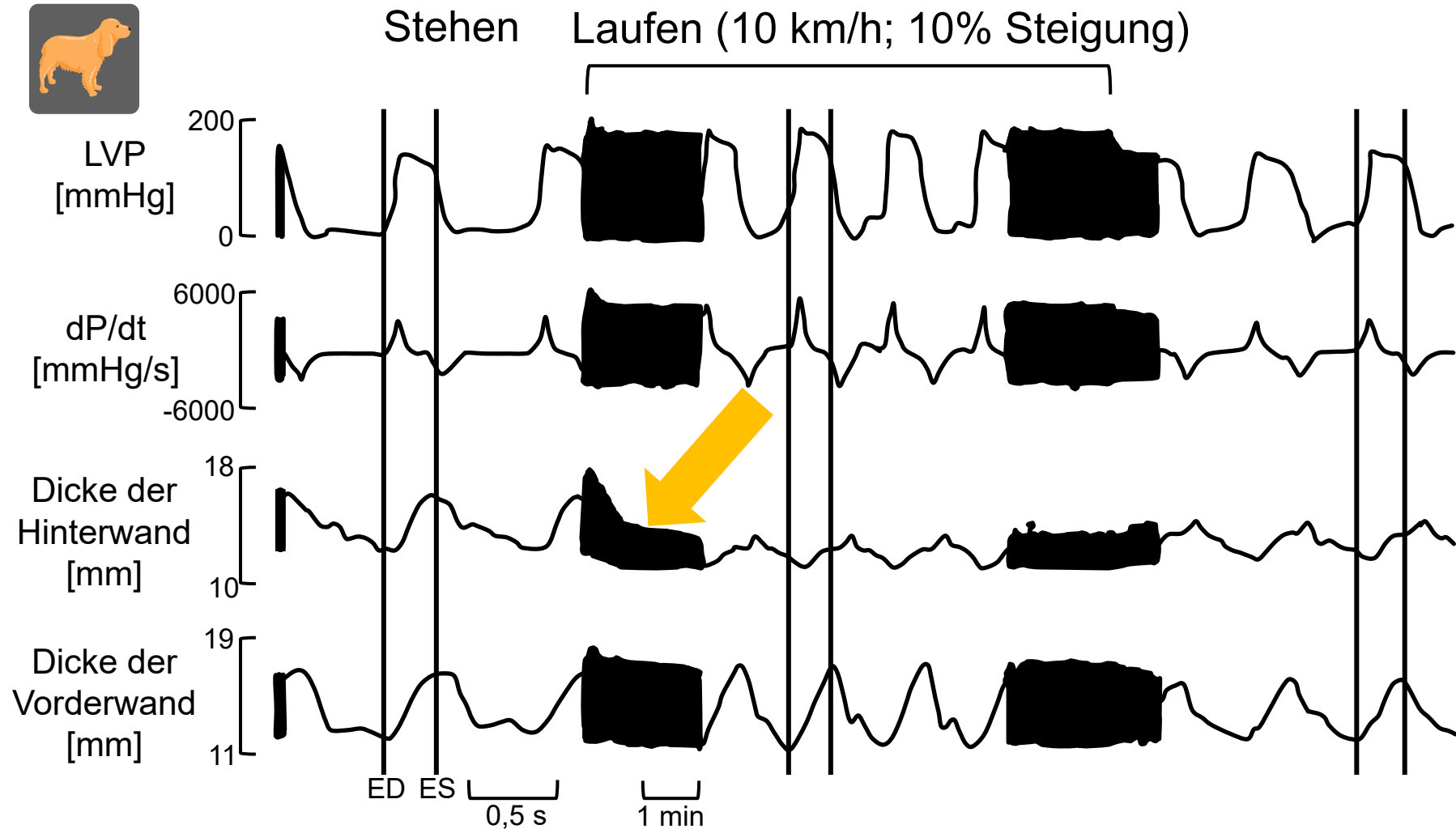
# Belastungsinduzierte Myokardischämie



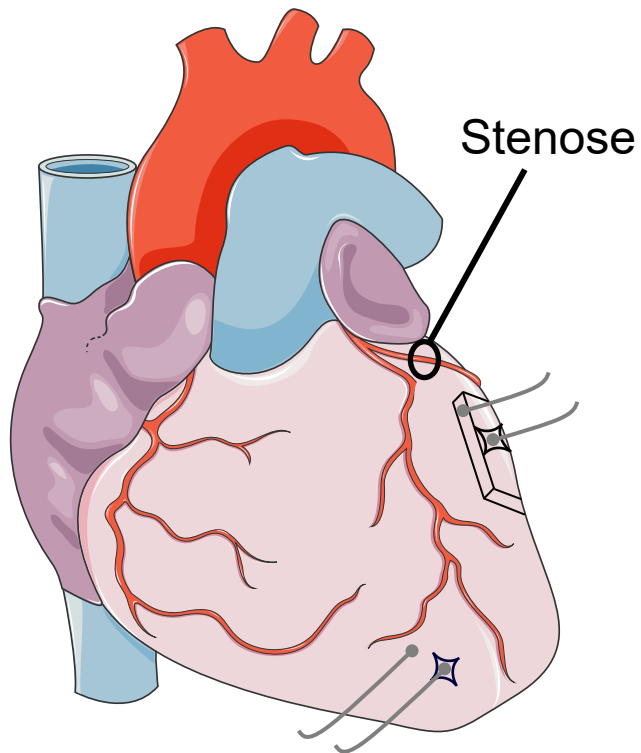
Sympathikus↑



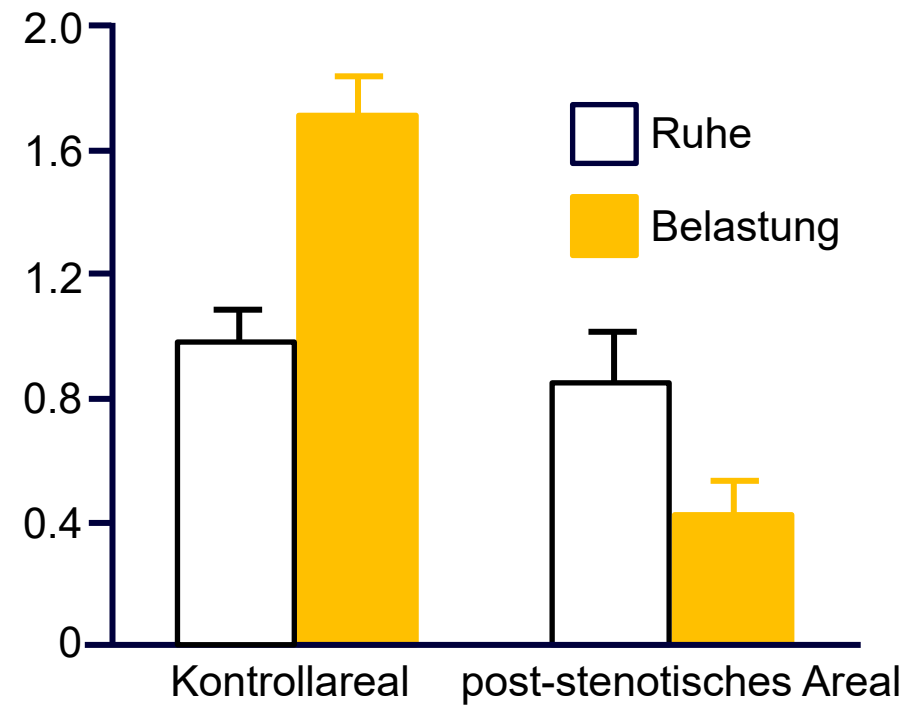
# Belastungsinduzierte Myokardischämie



# Belastungsinduzierte Myokardischämie



subendokardiale Durchblutung  
[ml/min/g]

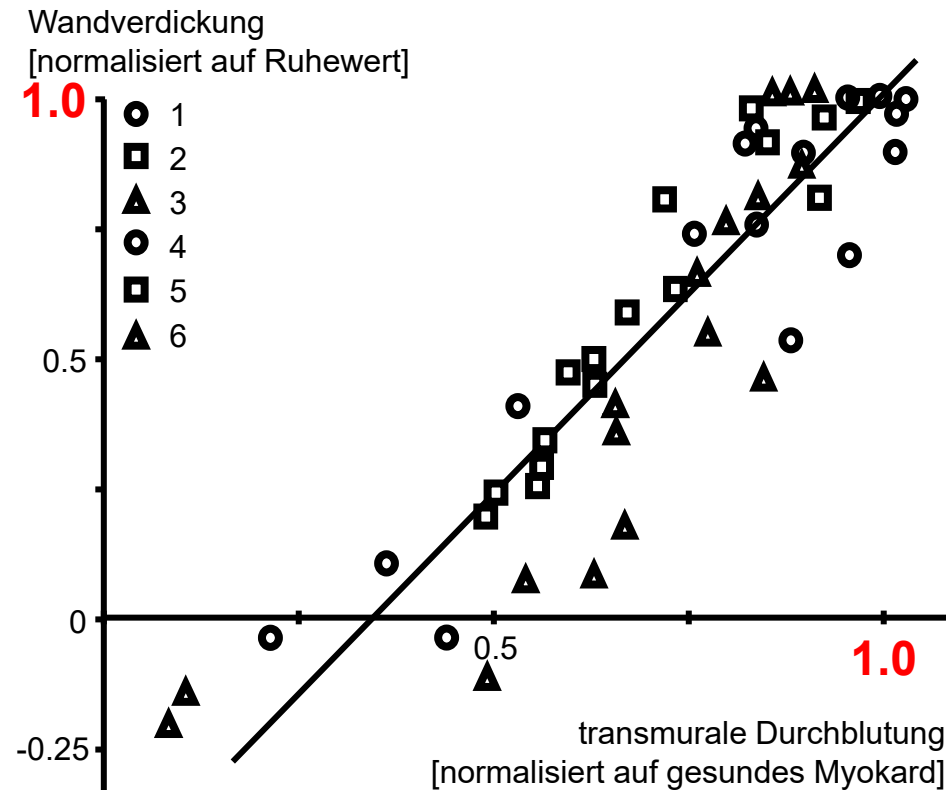


# Durchblutung und Funktion

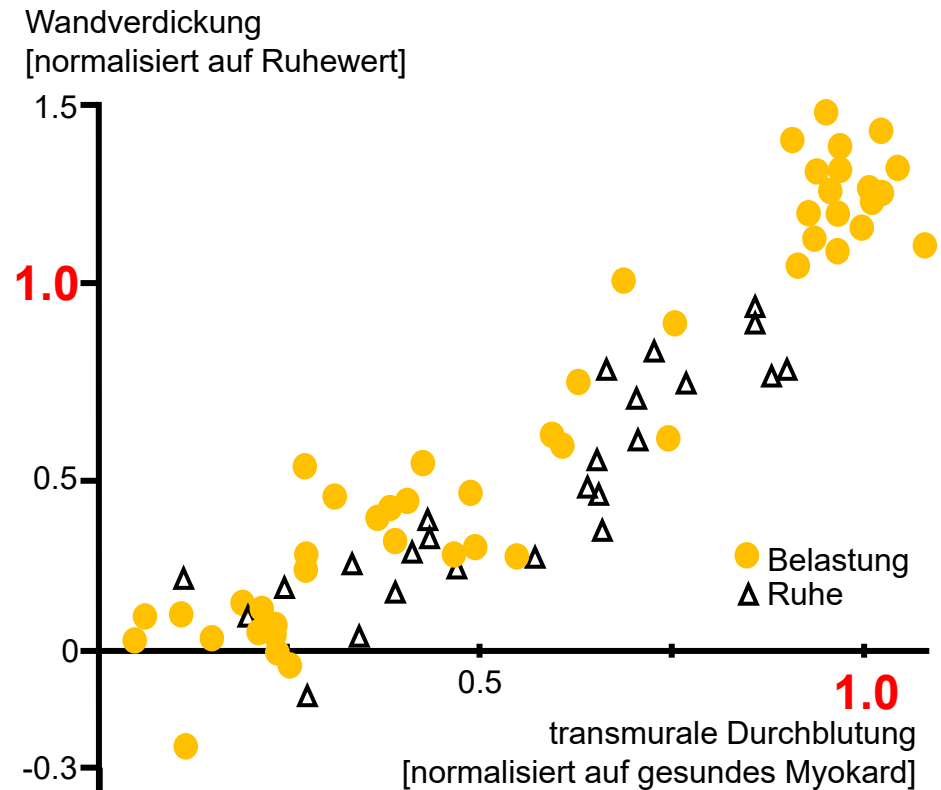
## lineare Beziehung



in Ruhe

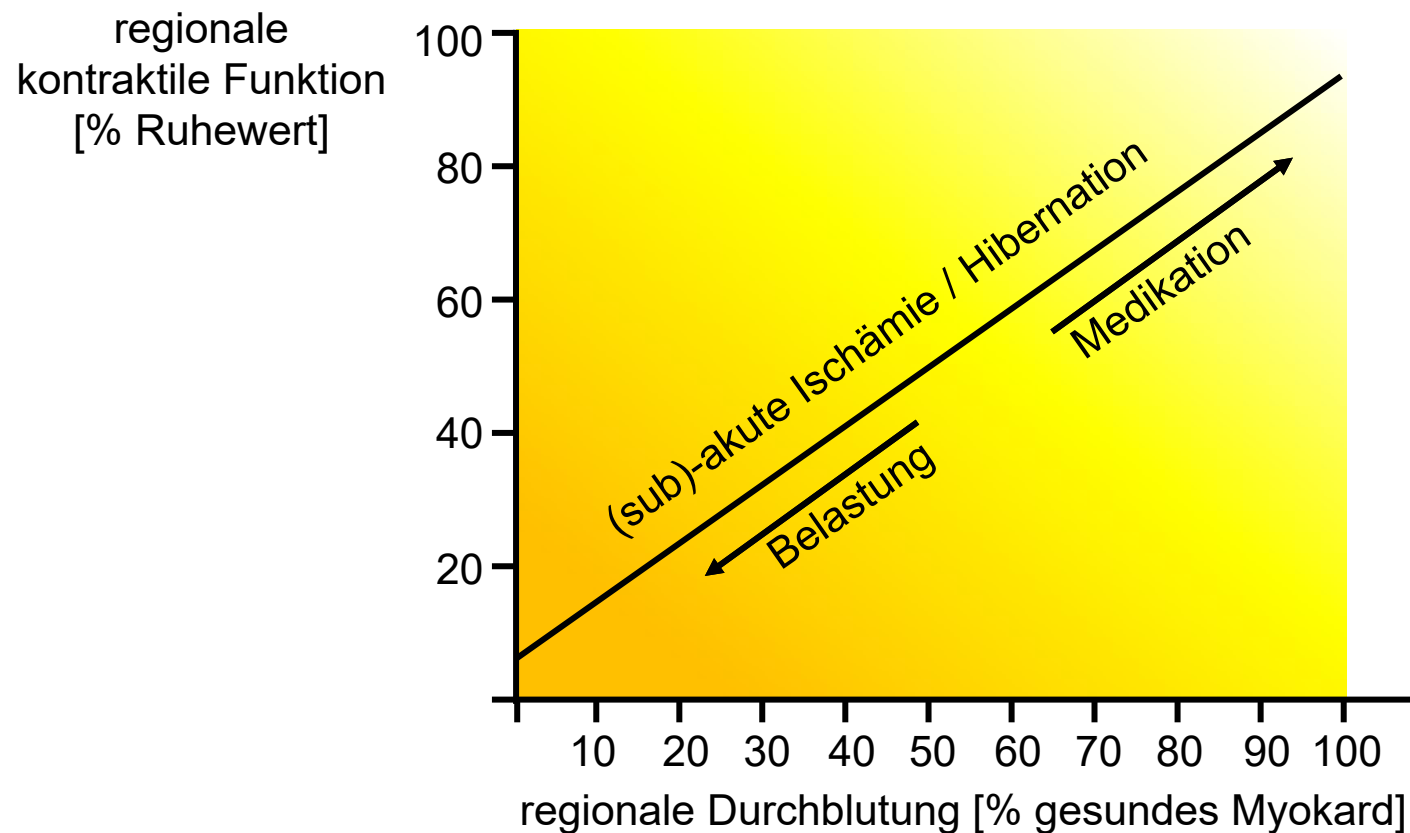


in Ruhe und unter Belastung



# Durchblutung und Funktion

## lineare Beziehung

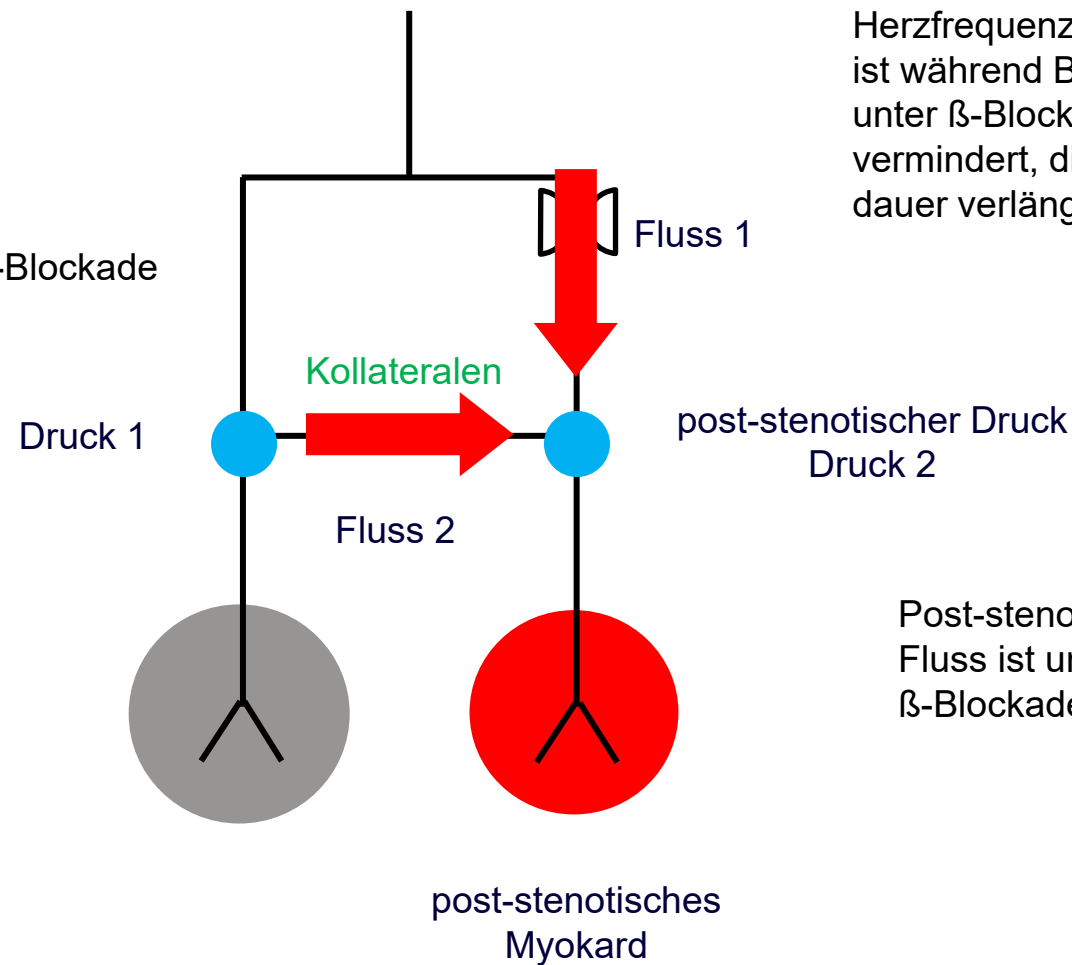


# Belastungsinduzierte Myokardischämie



## $\beta$ -Blockade

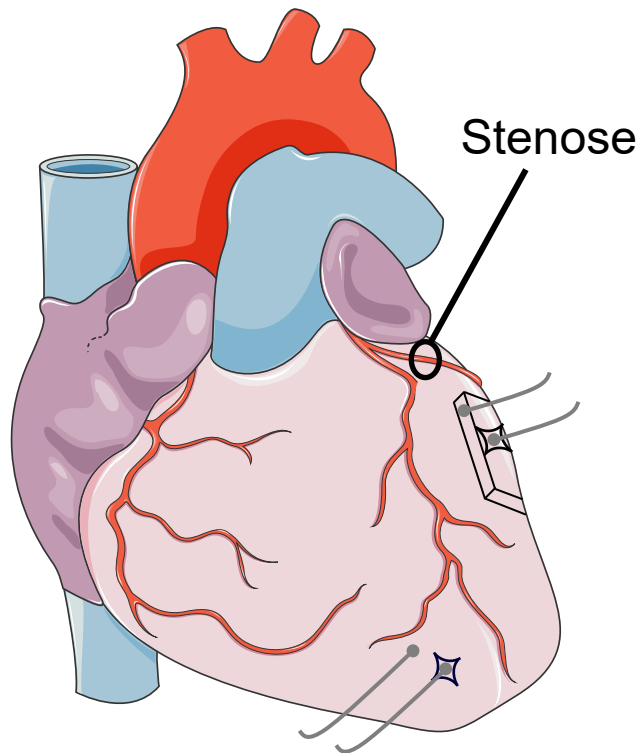
Vasodilatation ist unter  $\beta$ -Blockade vermindert.



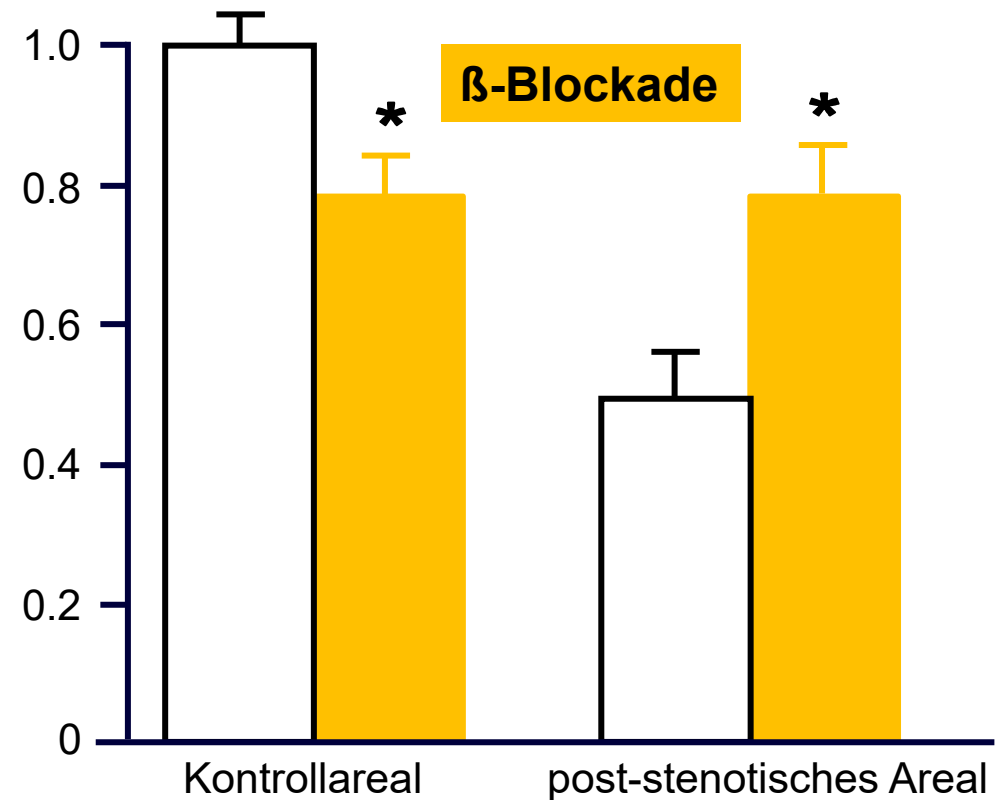
# Belastungsinduzierte Myokardischämie



## $\beta$ -Blockade



subendokardiale Durchblutung  
[ml/min/g]





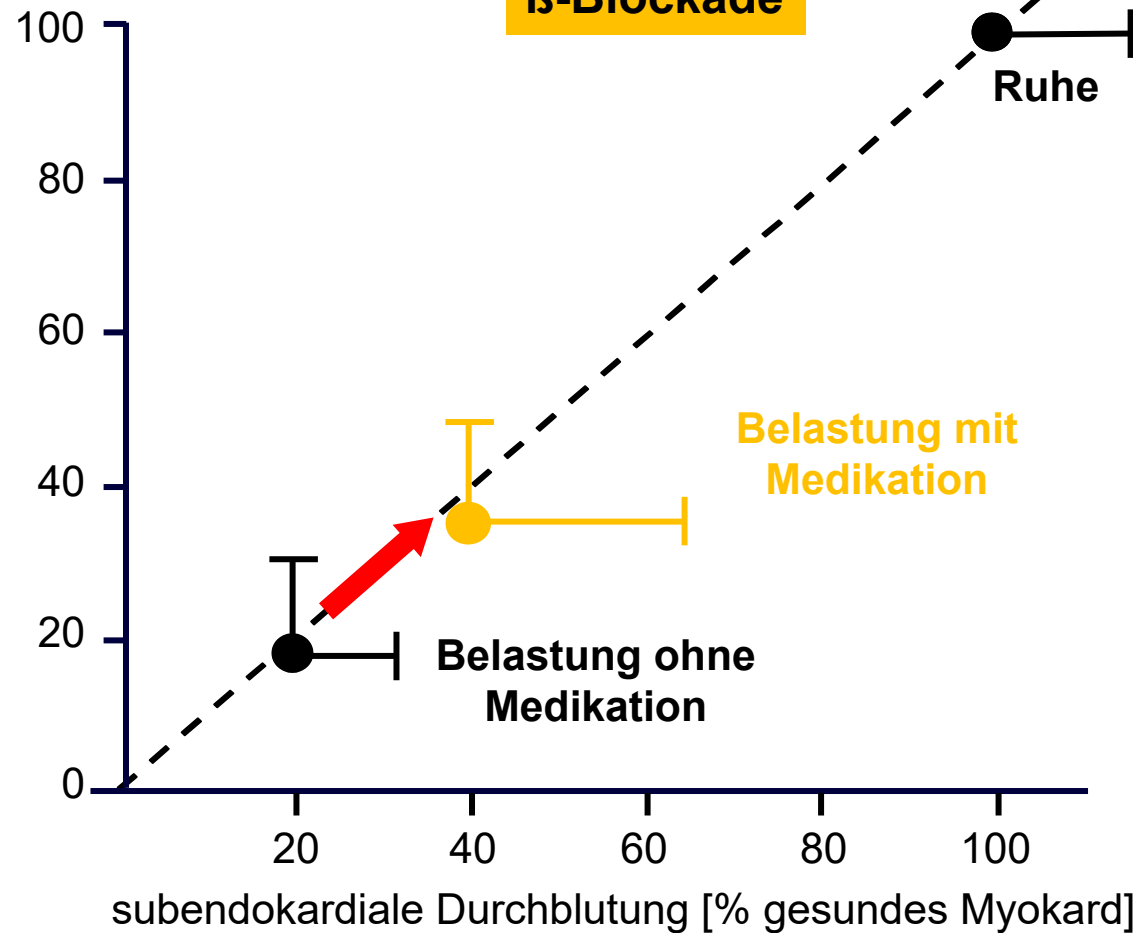
# Belastungsinduzierte Myokardischämie



## $\beta$ -Blockade



normalisierte Wand-  
Verdickung [% Ruhewert]



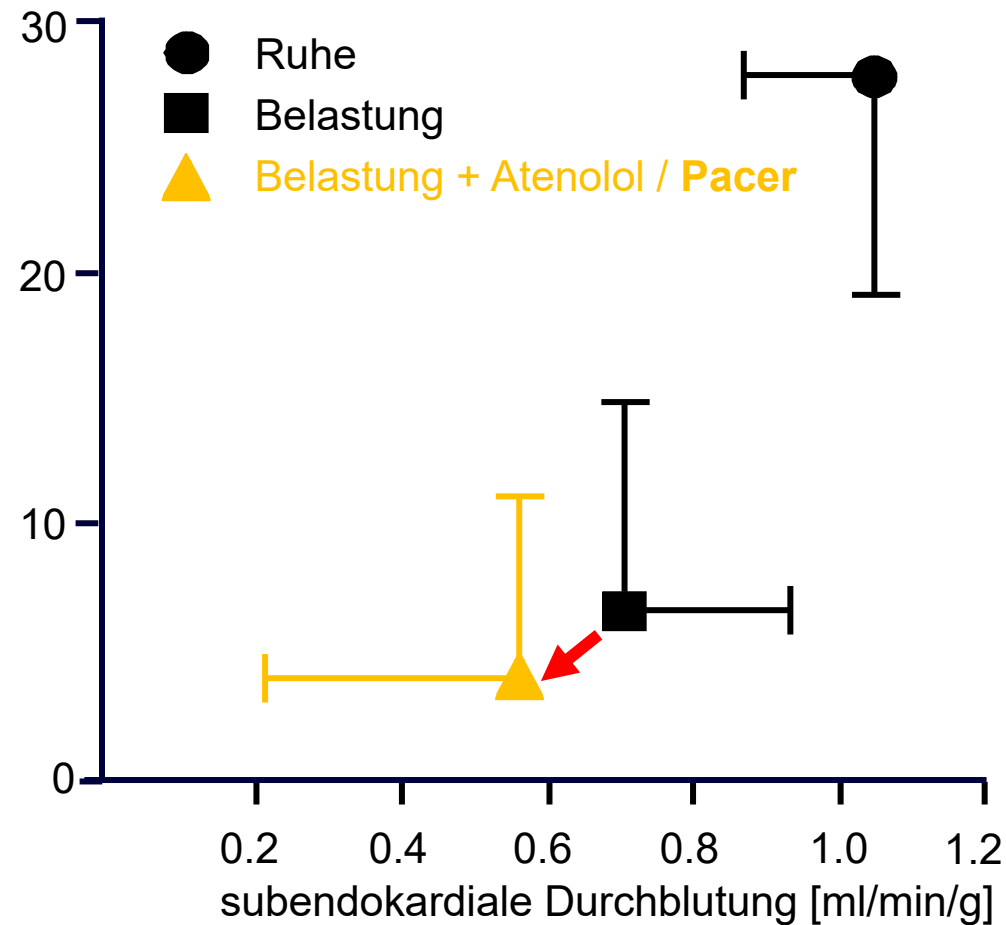
# Belastungsinduzierte Myokardischämie



## $\beta$ -Blockade



systolische Wand-  
verdickung [%]



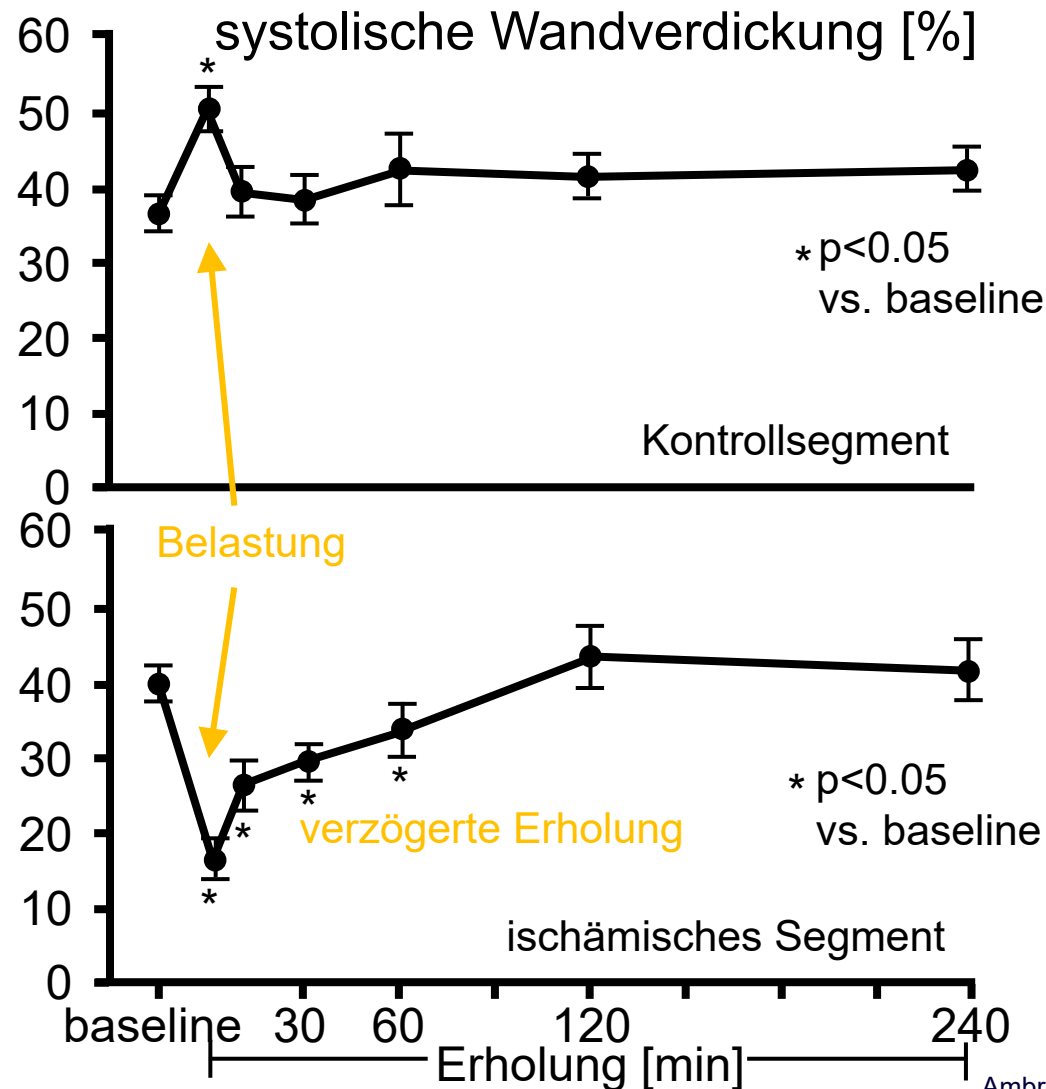
# Myokardischämie

## Determinanten

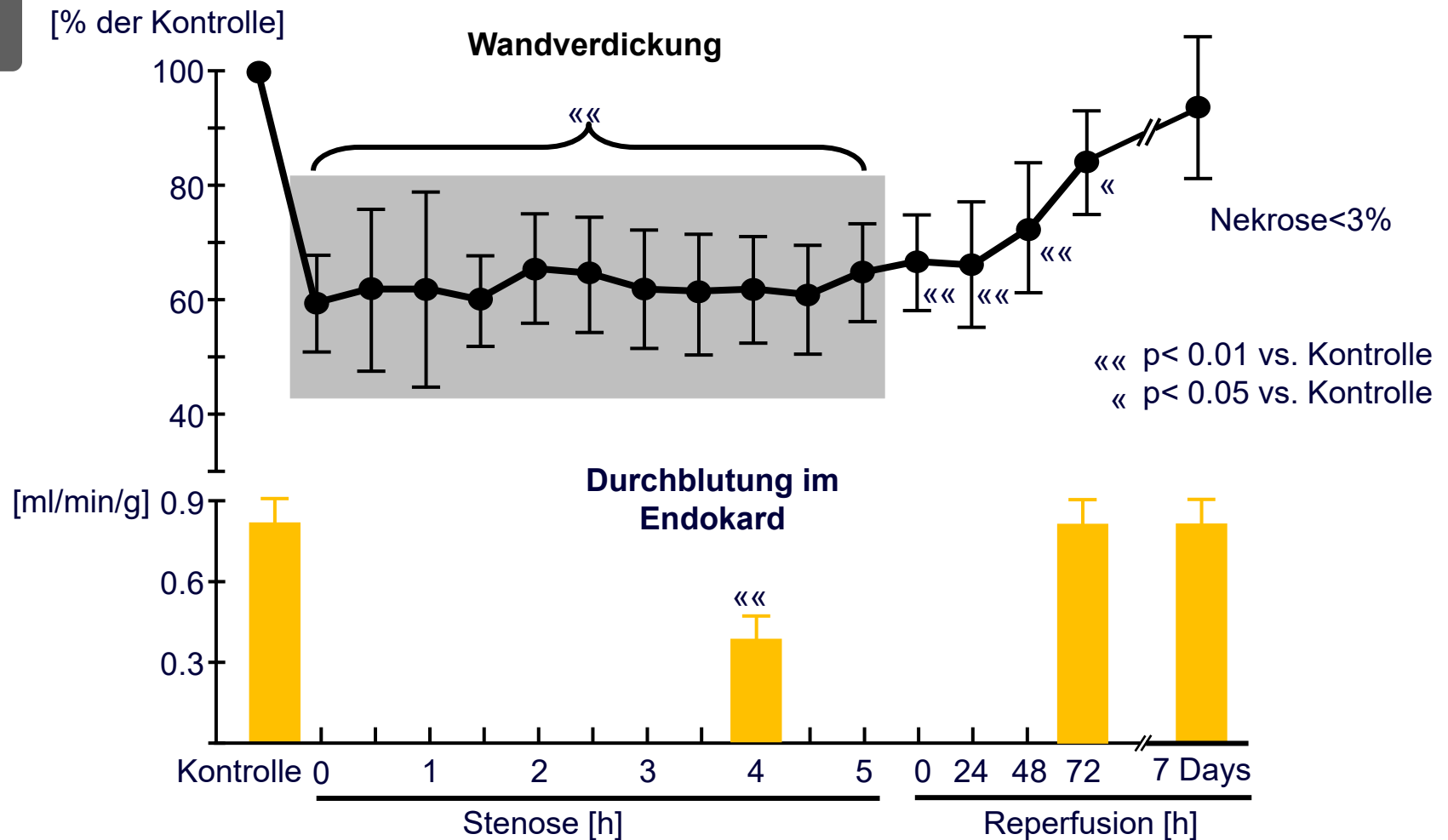


- Herzfrequenz
- Dauer der Durchblutungsreduktion
- Ausmaß der Durchblutungsreduktion
  - strukturell: Stenose / Gefäßverschluss / Kollateralisierung
  - funktionell: Vasokonstriktion / Vasospasmus

# Verzögerte Erholung nach belastungsinduzierter Myokardischämie



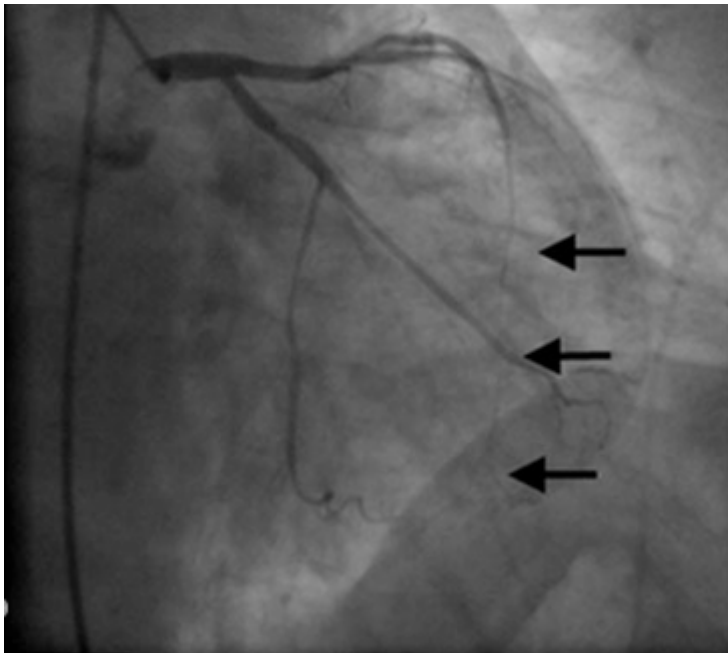
# Kompensationsmechanismus „Hibernation“ reduzierte Durchblutung



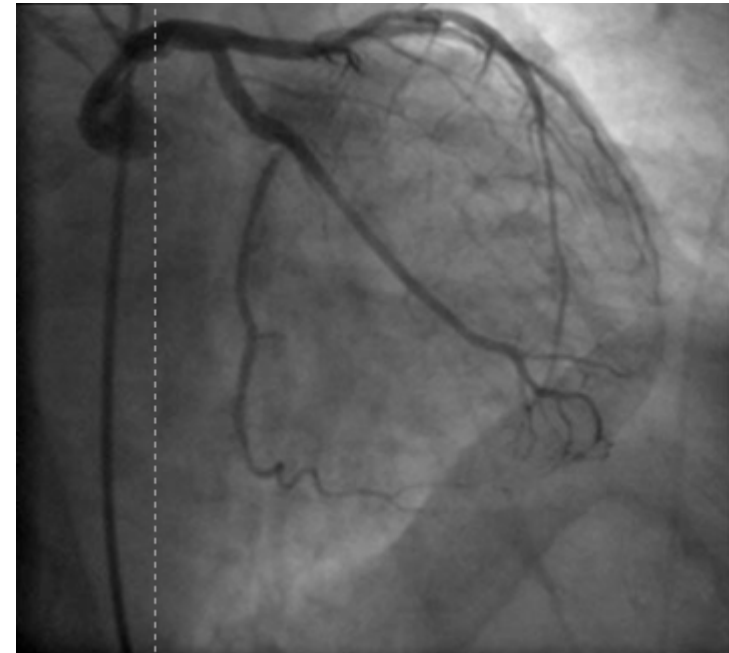
# Vasospasmus epikardial



Vasokonstriktion während  
i.c. Acetylcholin-Infusion



reversibel durch  
i.c. Nitroglycerin-Infusion



# Myokardischämie



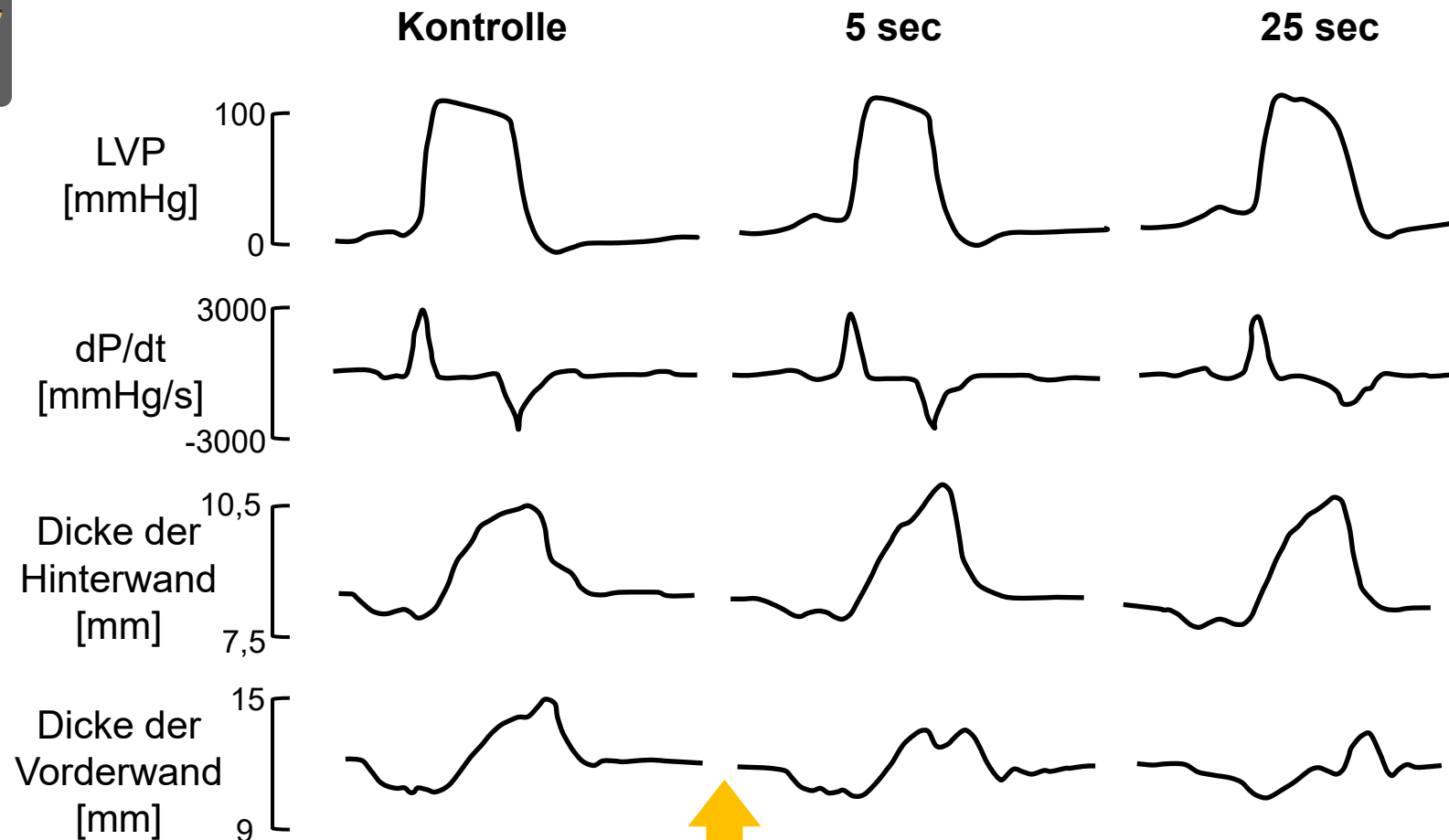
## funktionelle Konsequenzen

- Arrhythmien
  - reversibel
  - Kammerflimmern, letal
- kontraktile Dysfunktion
  - (vollständig) reversibel, „stunning“
  - irreversibel
- Gefäße
  - (vollständig) reversibel, „vascular stunning“
  - irreversibel

# Myokardischämie



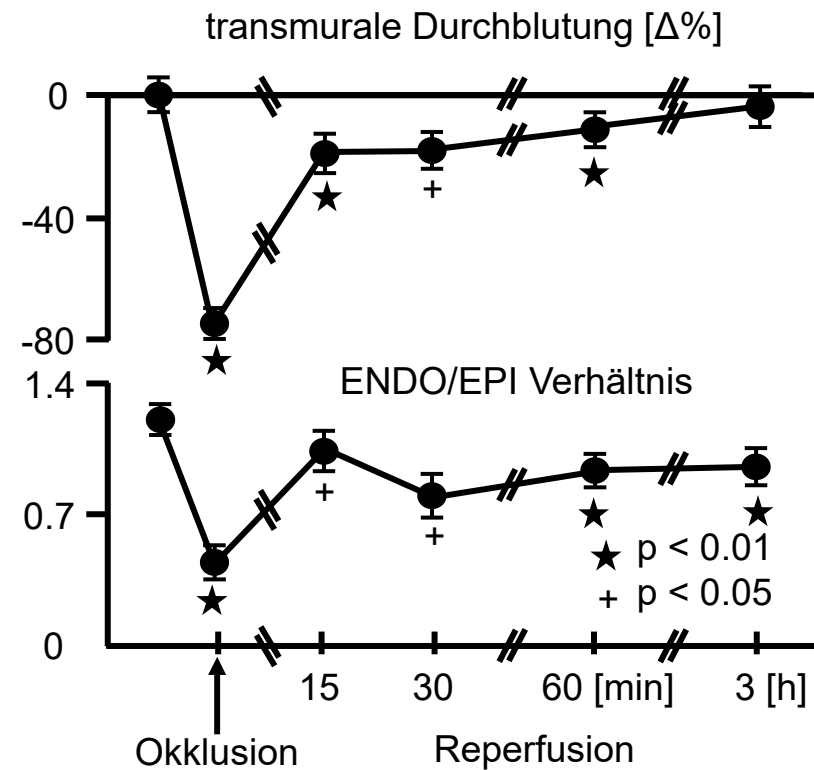
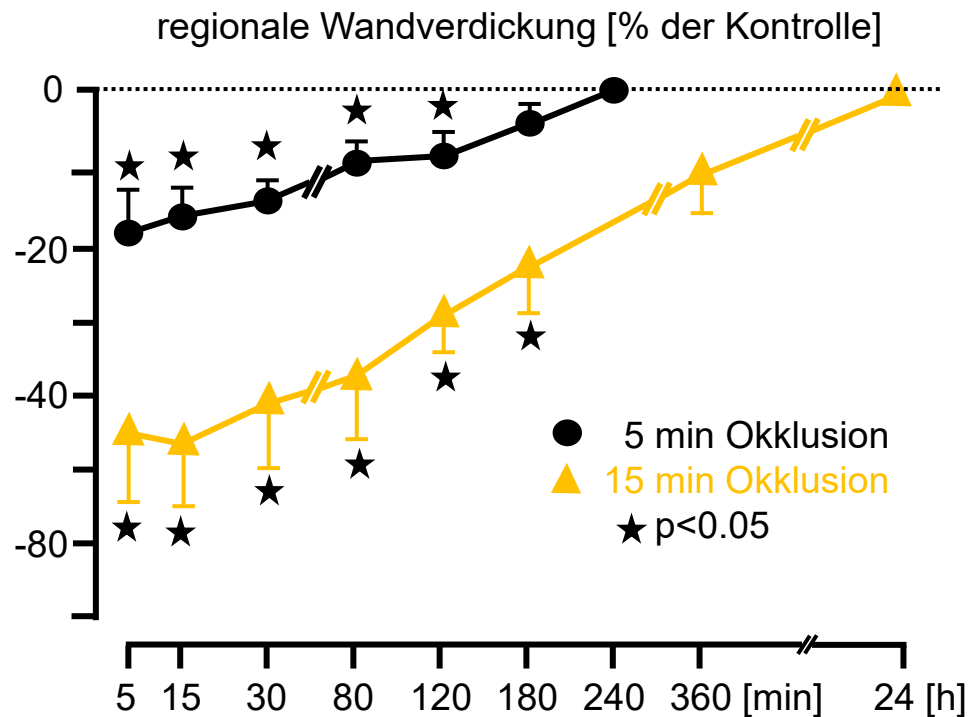
## direkte funktionelle Konsequenz



**Verschluss des Koronargefäßes**



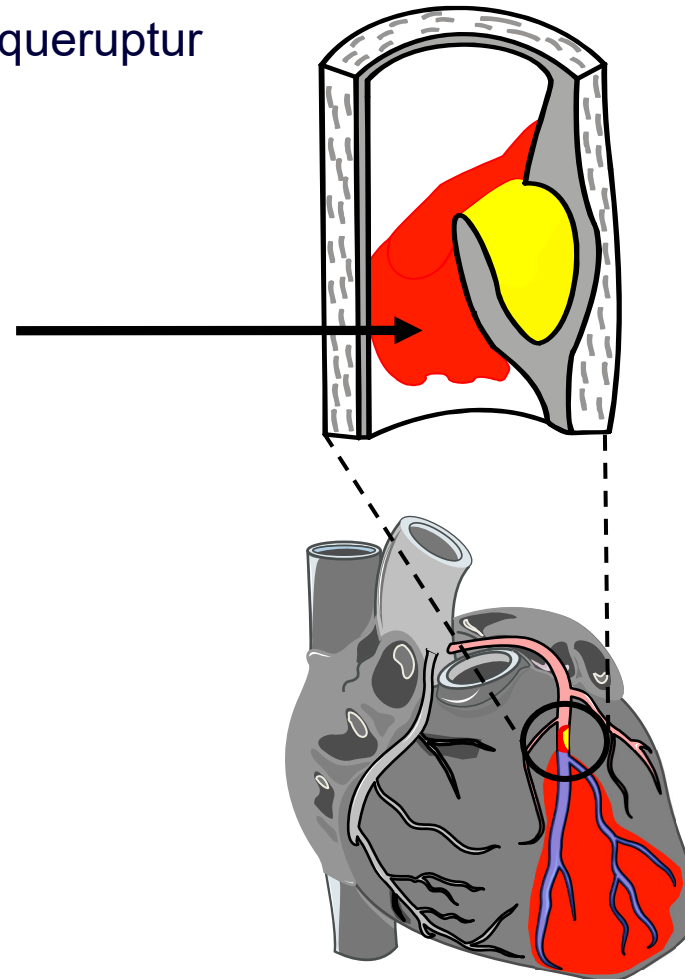
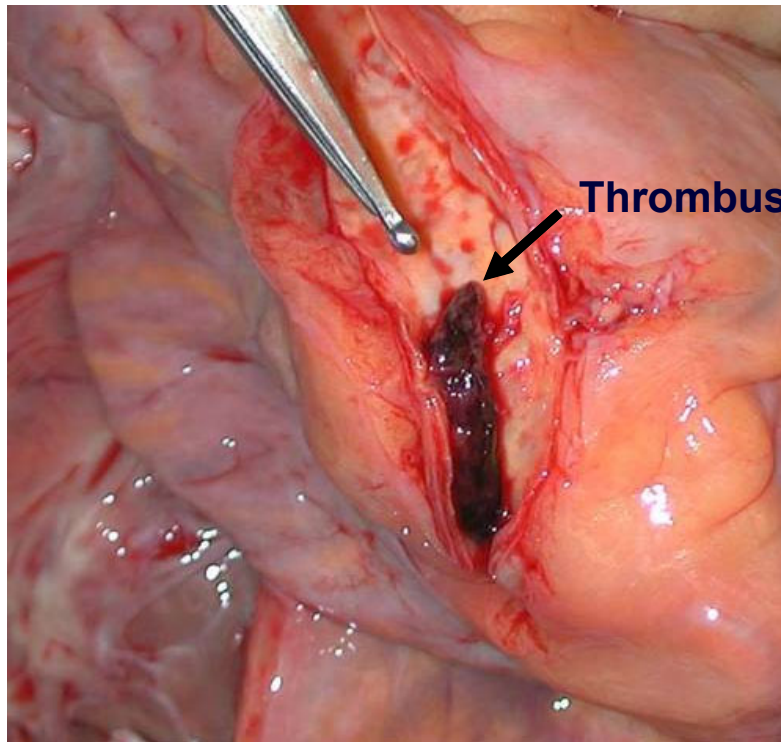
# „Stunning“ funktionelle Konsequenzen von Gefäßverschluss und Wiedereröffnung



# Akuter Koronarverschluss

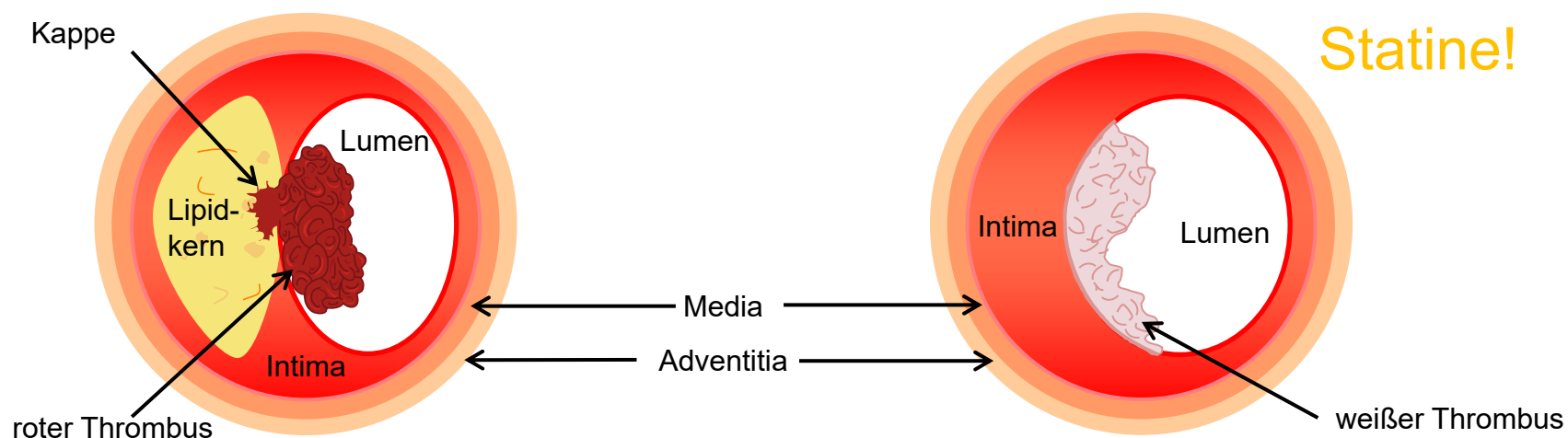


Thrombus-Bildung nach Plaqueruptur





# Plaque Ruptur versus Plaque Erosion



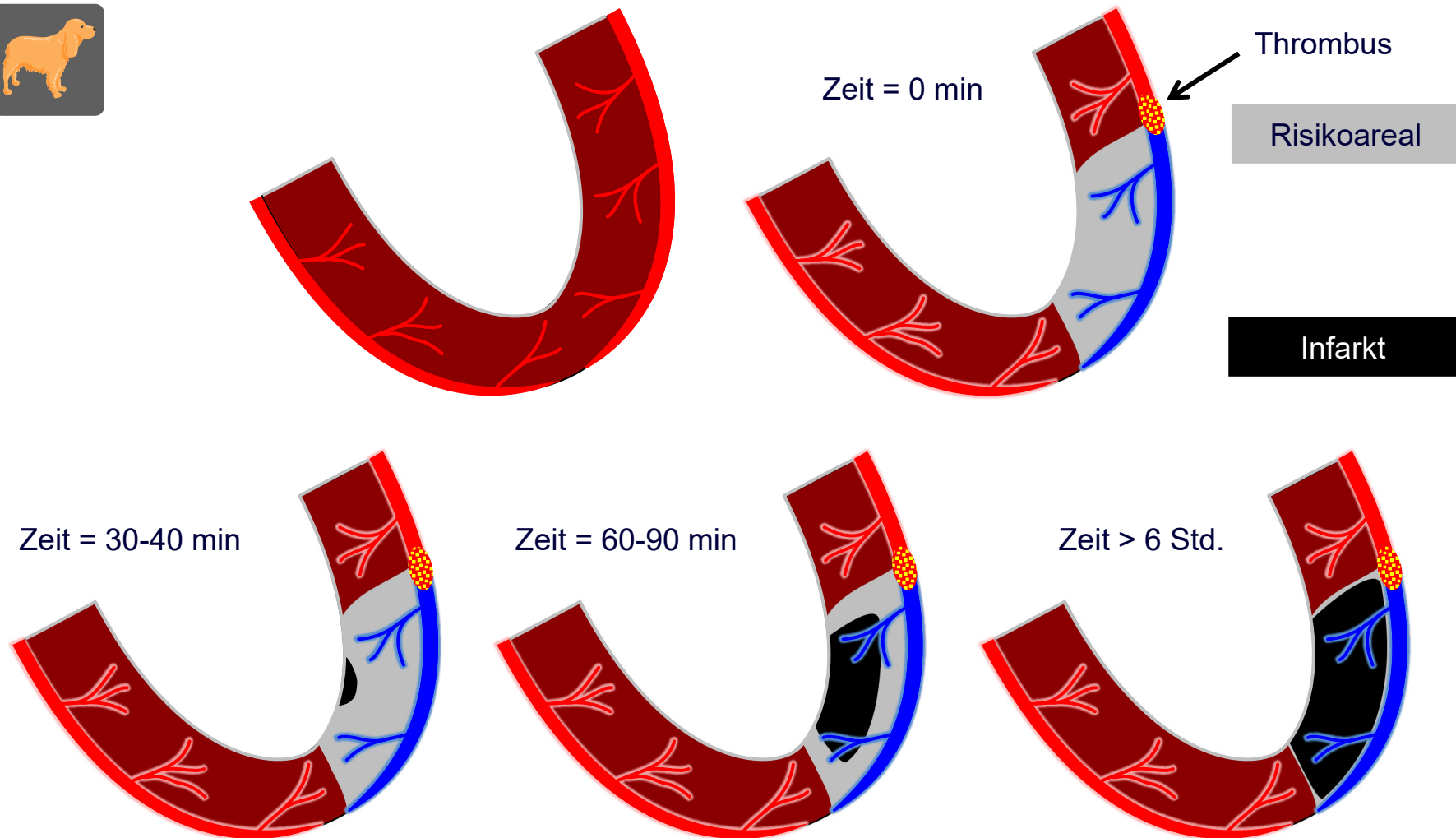
## Plaque Ruptur

- dünne, Kollagen-arme Faserkappe
- großer Lipidkern
- viele Makrophagen
- Fibrin/RBC-reicher Thrombus

## Plaque Erosion

- Proteoglycan-, Glycosaminoglycan-reich
- kleiner / kein Lipidkern
- Neutrophile und NETs
- viele glatte Muskelzellen
- Plättchen-reicher Thrombus

# Myokardinfarkt – Das “Wavefront” Phänomen



# STEMI versus NSTEMI

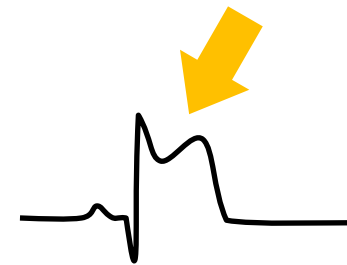


## STEMI

epikardialer Gefäßverschluss

↑ Biomarker (z.B. Troponin I/T)

„ST-Segment Elevation“



## NSTEMI

Störung der (sub)endokardialen Mikrozirkulation

↑ Biomarker (z.B. Troponin I/T)

„Non-ST-Segment Elevation“ – mit möglicher ST-Segment Depression



# Infarktgröße



- Die biologischen Determinanten der Infarktgröße sind:
  1. Größe des Risikoareals
  2. Dauer des Koronarverschlusses
  3. Restdurchblutung



# Reduktion der Infarktgrösse durch Reperfusion



## Coronary Artery Reperfusion

### I. EARLY EFFECTS ON LOCAL MYOCARDIAL FUNCTION AND THE EXTENT OF MYOCARDIAL NECROSIS

P. R. MAROKO, P. LIBBY, W. R. GINKS, C. M. BLOOR, W. E. SHELL, B. E. SOBEL, and J. ROSS, JR.

*From the Department of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California 92037*

J Clin Invest 51:2710-2716 (1972)

## Coronary Artery Reperfusion

### II. REDUCTION OF MYOCARDIAL INFARCT SIZE AT 1 WEEK AFTER THE CORONARY OCCLUSION

W. R. GINKS, H. D. SYBERS, P. R. MAROKO, J. W. COVELL, B. E. SOBEL, and J. ROSS, JR.

*From the Department of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California 92037*

J Clin Invest 51:2717-2723 (1972)

Placebo

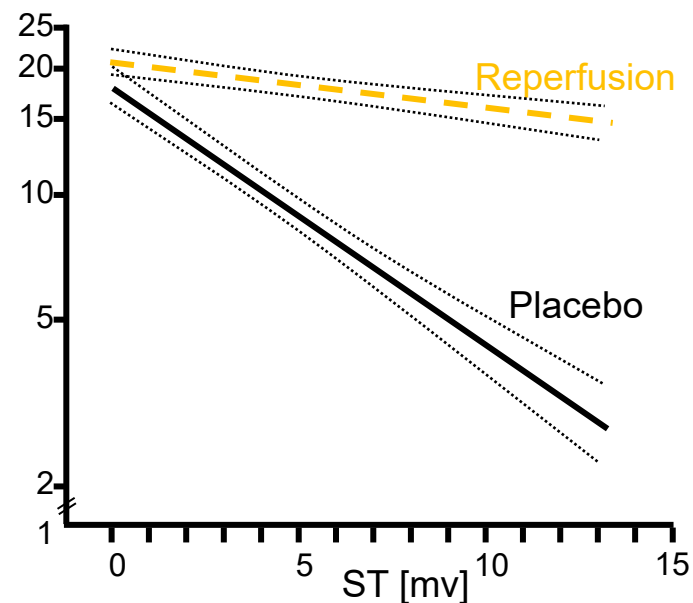


Reperfusion

— bis zu einer Woche →

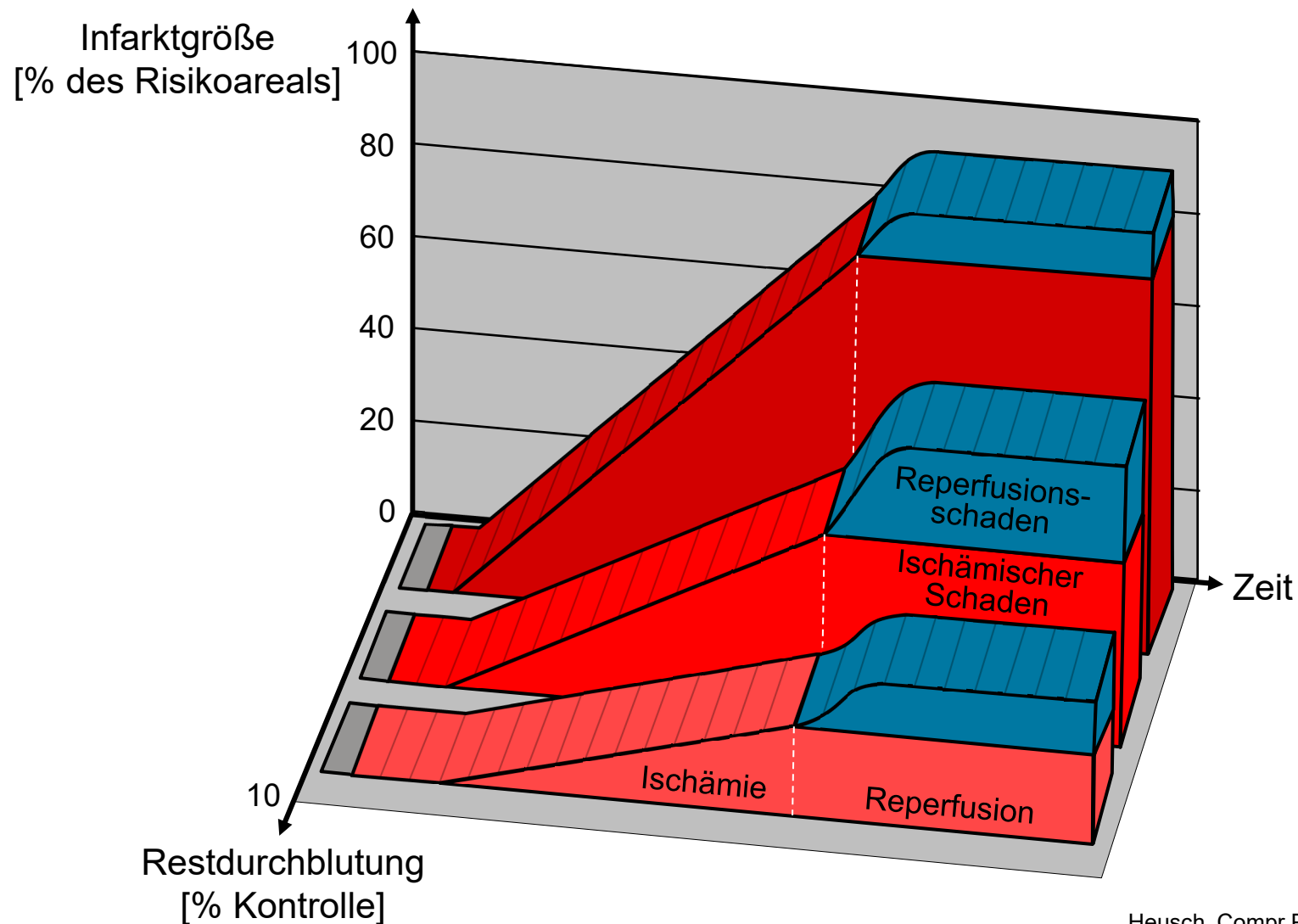


CPK [IU/mg prot.]



# Ischämie- und Reperfusionsschaden

## Zeitliche Entwicklung & Restdurchblutung





# Infarktgröße



- Die Infarktgröße ist die Summe des ischämischen Schadens und des Reperfusionsschadens.

# Mechanismen des Ischämie- und Reperfusionsschadens

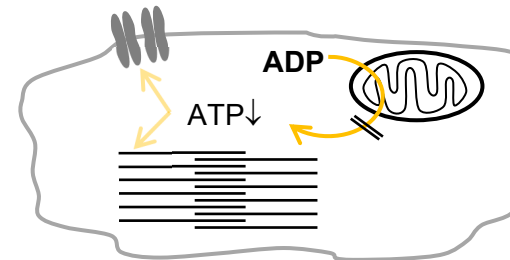


## Ischämie

- Reduktion der freien Energie aus der ATP-Hydrolyse

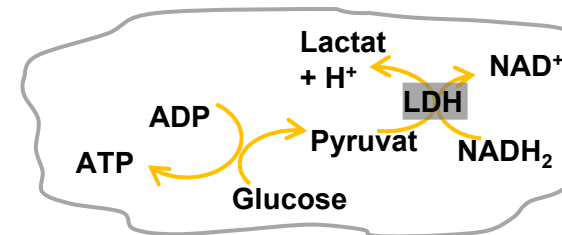
Unzureichende Energie für Ionenpumpen/ Störung der Ionenhomöostase

Unzureichende Energie für kontraktile Funktion



- Kompensation der Hypoxie:

anaerobe Glykolyse und Azidose

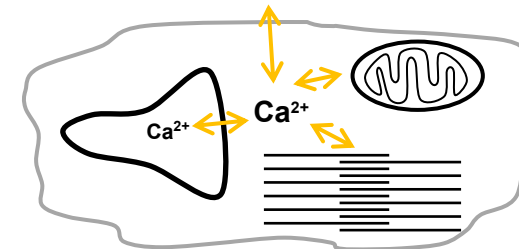
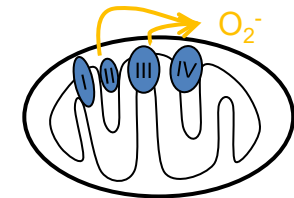
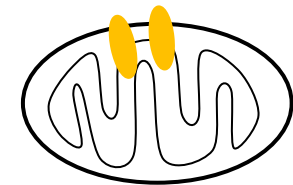


# Mechanismen des Ischämie- und Reperfusionsschadens

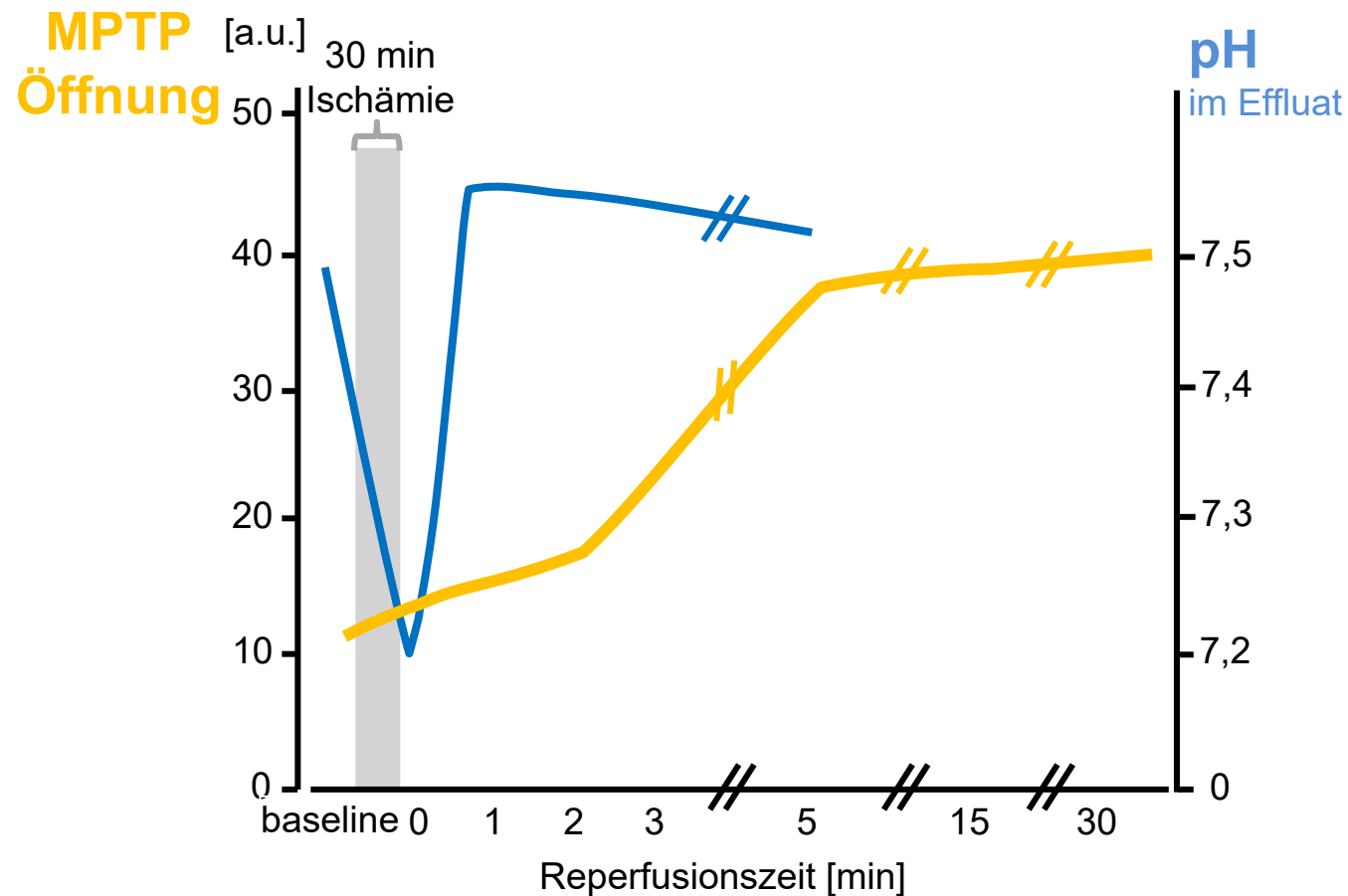


## Reperfusion

- Ausgleich der Azidose:  
Öffnung der mitochondrialen Permeabilitätspore
- Exzessive Bildung von freien Sauerstoffradikalen
- Zytosolische Kalziumüberladung /  
Kalziumfluktuationen mit Kontraktur
- Ödem



# Mitochondriale Permeabilitäts-Transitions-Pore „MPTP“



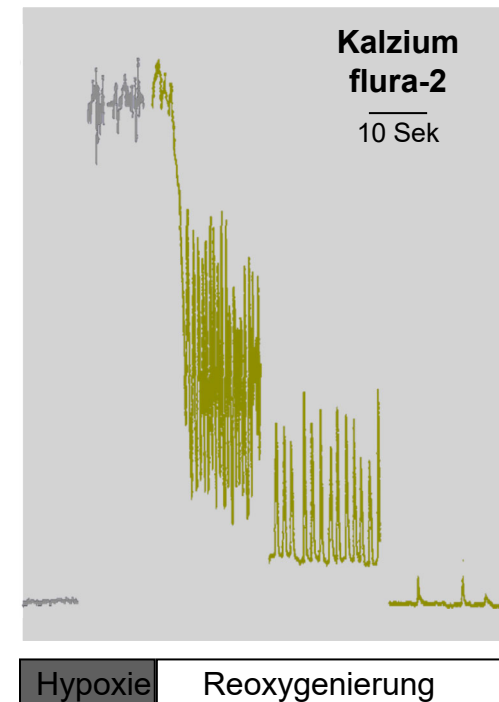
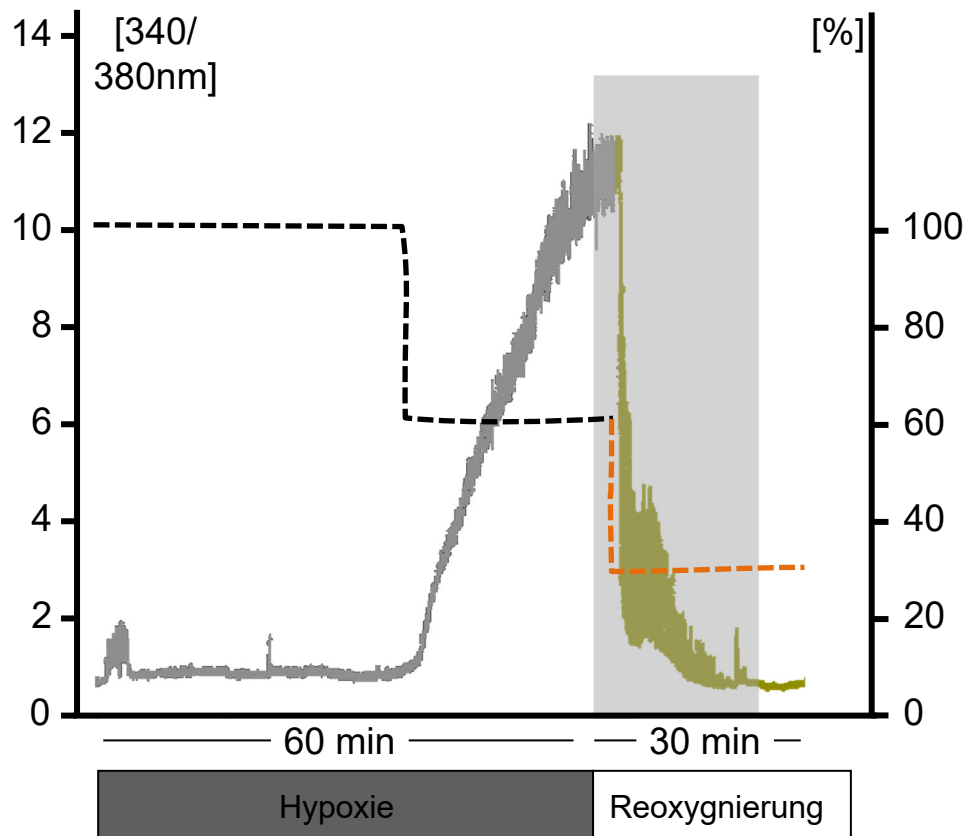
# Intrazelluläres $\text{Ca}^{2+}$ in Ischämie und Reperfusion

## - Kontraktur



**Kalzium  
flura-2**

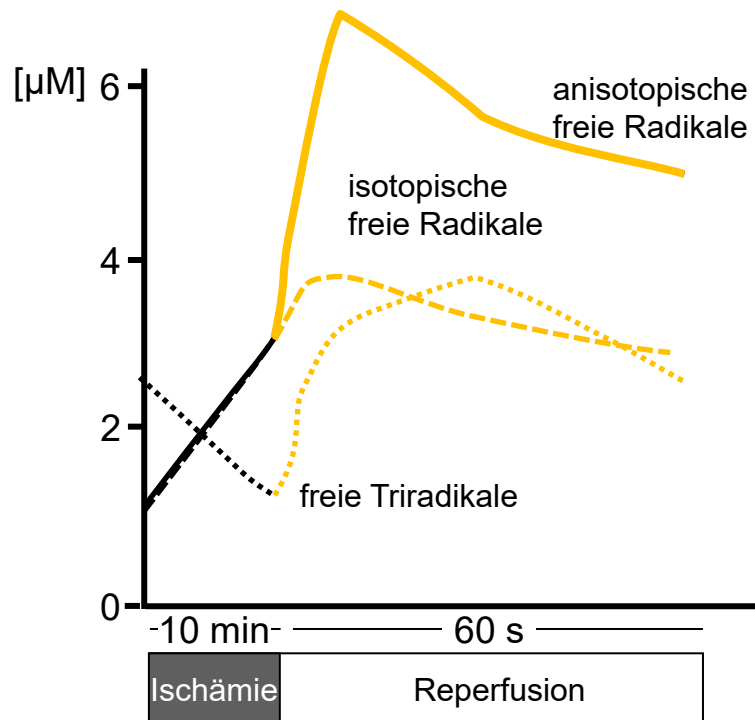
**Zell-  
länge**



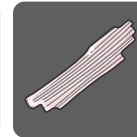
# Oxidativer Stress in der frühen Reperfusion



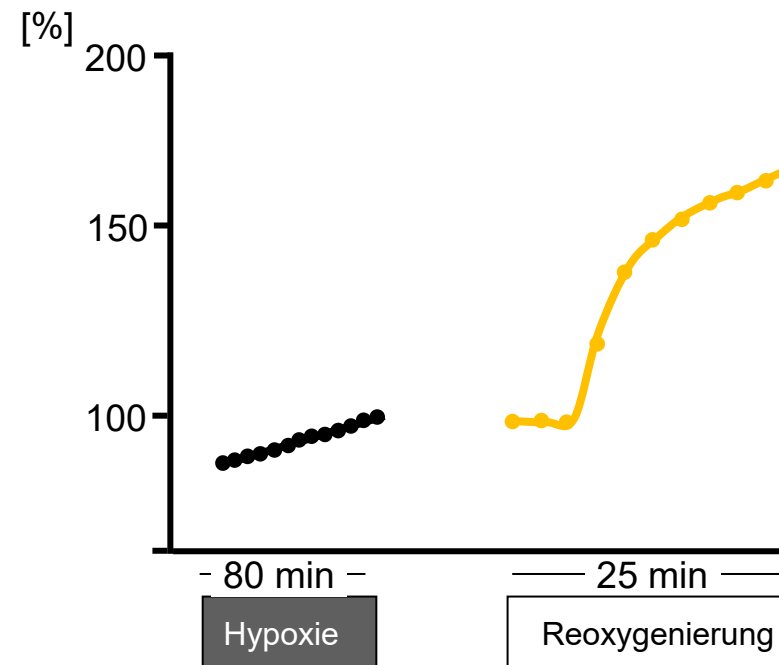
## Herzgewebe ESR



Zweier et al., PNAS 84: 1404–1407 (1996)

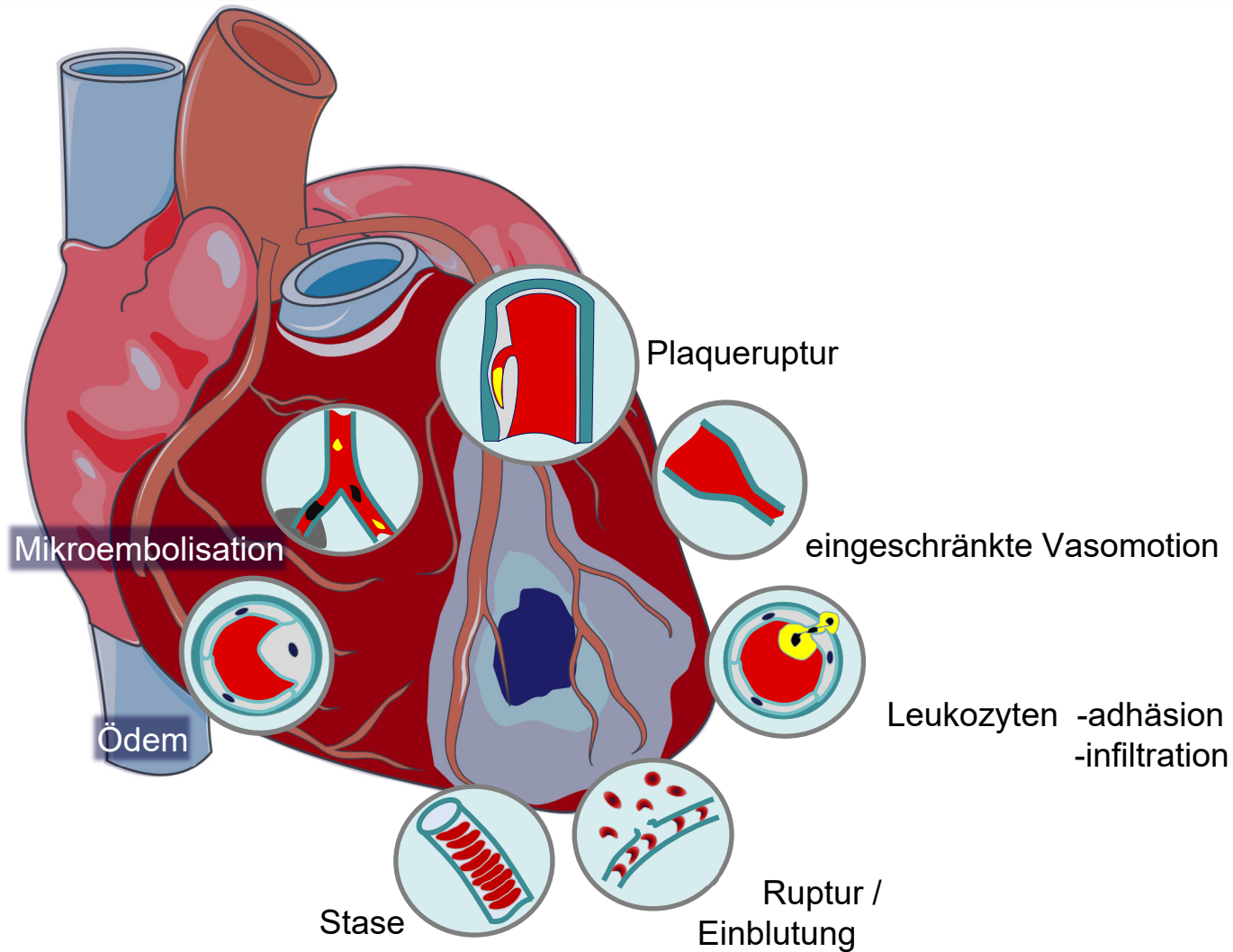


## Mitochondrien ROS - MitoSOX Red

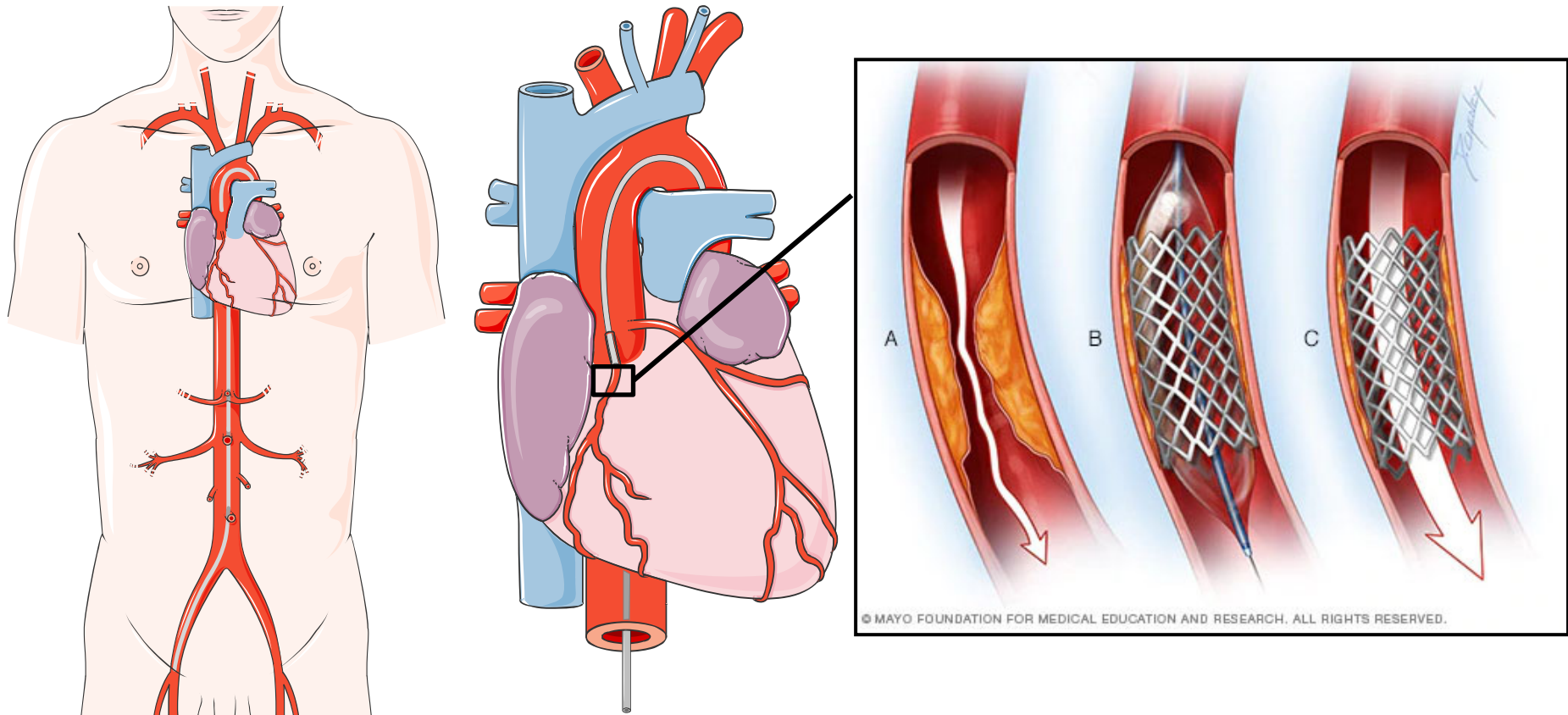


Abdallah et al., J Cell Mol Med 15: 2478–2485 (2011)

# Gefäßschäden durch Ischämie/Reperfusion

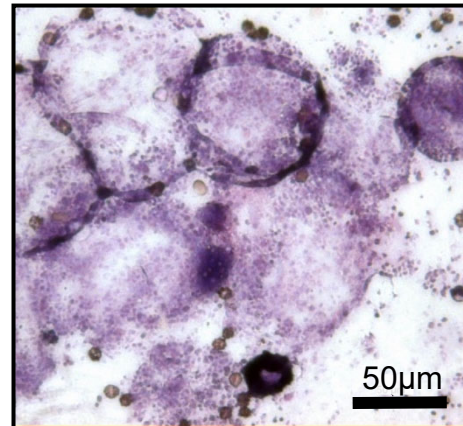
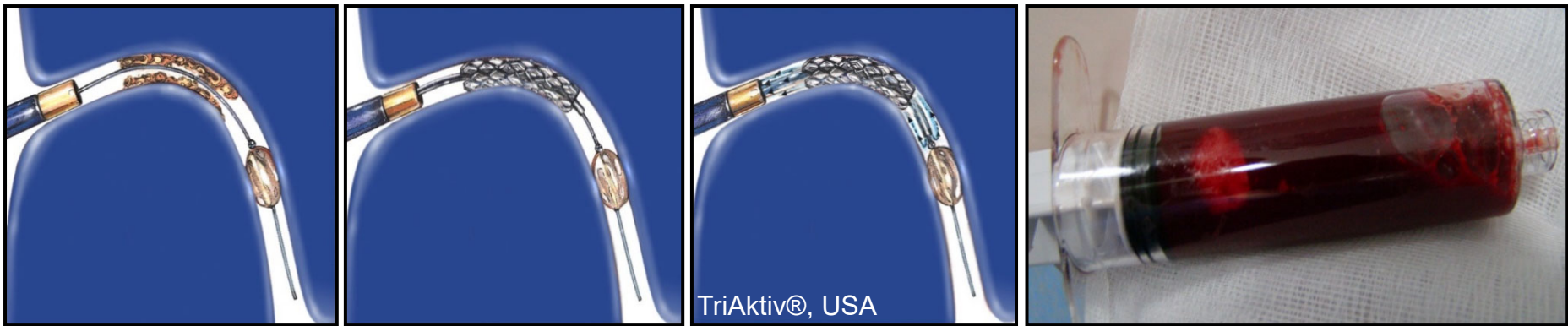


# Therapie perkutane koronare Intervention (PCI)

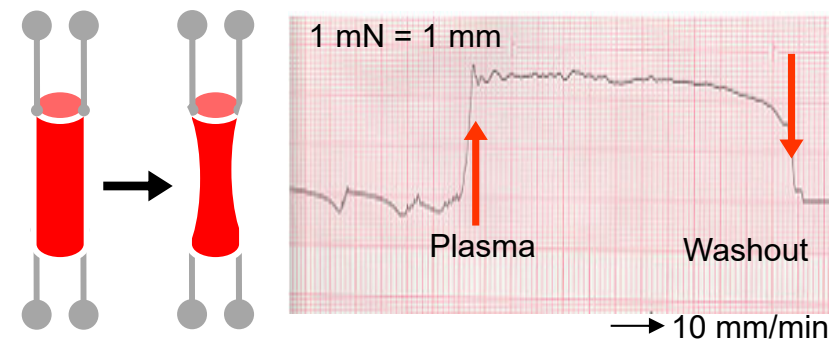




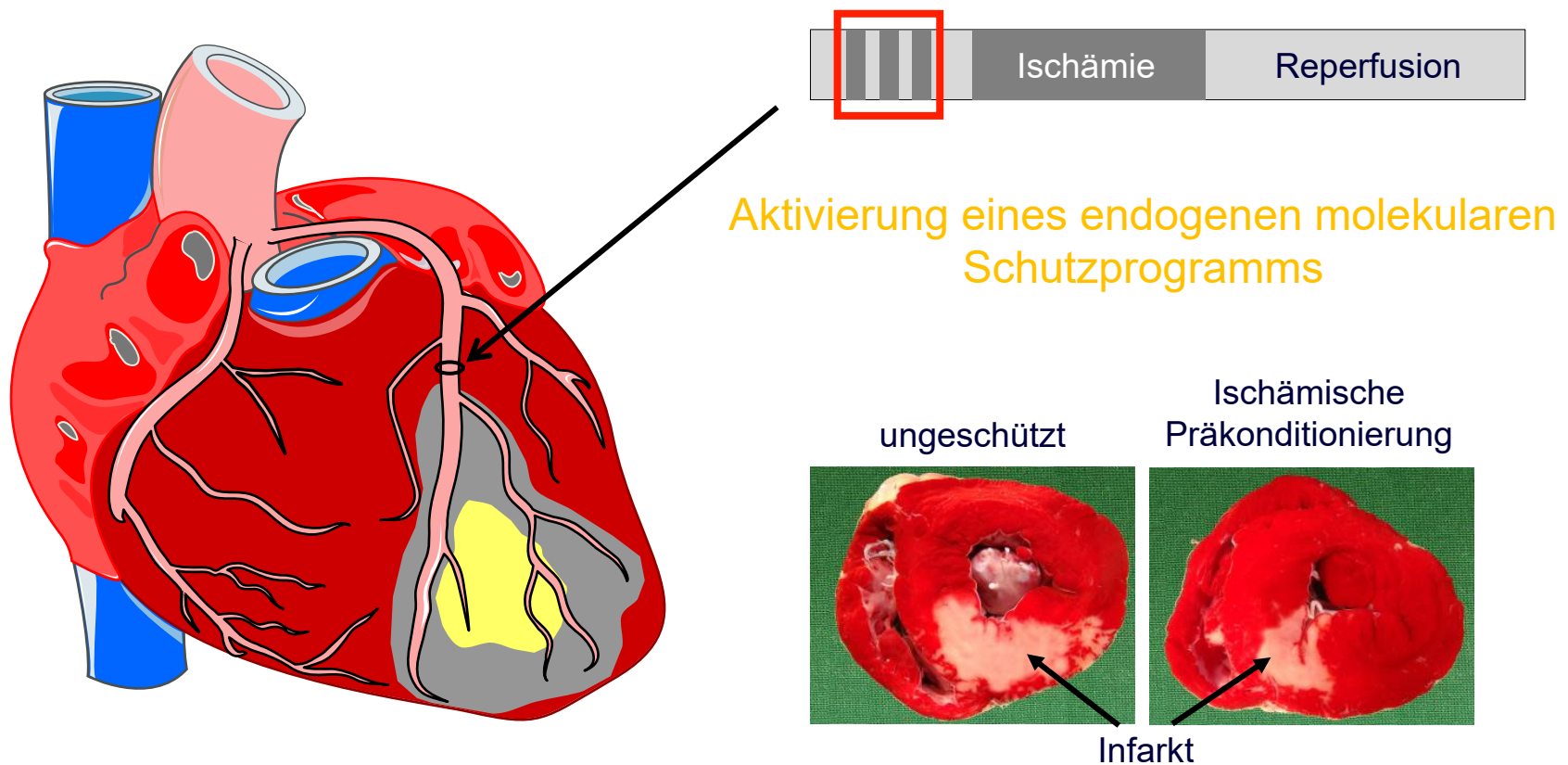
# Plaqueruptur partikuläres Material und lösliche, vasokonstriktorische Faktoren



Bioassay: Mesenterialarterien



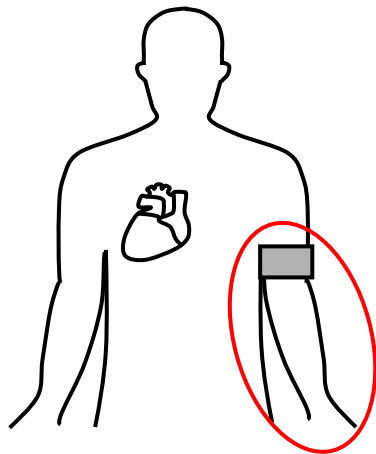
# Myokardschutz durch ischämische Präkonditionierung



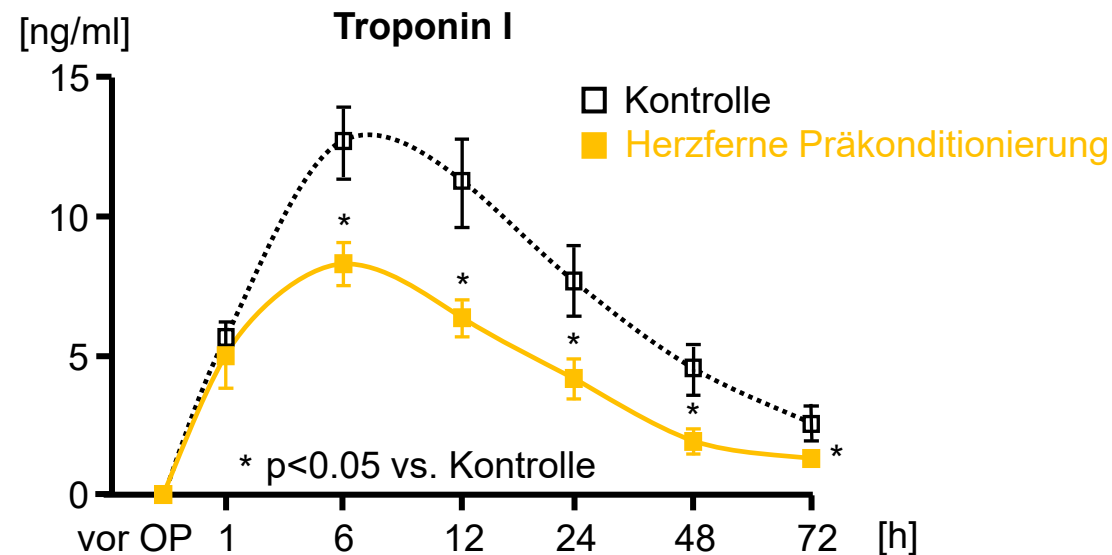
# Herzferne Präkonditionierung akuter Schaden



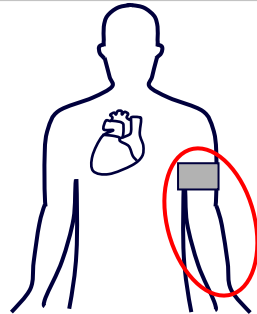
Patienten mit Bypass-OP



3 x 5/5 min Ischämie/Reperfusion am Arm



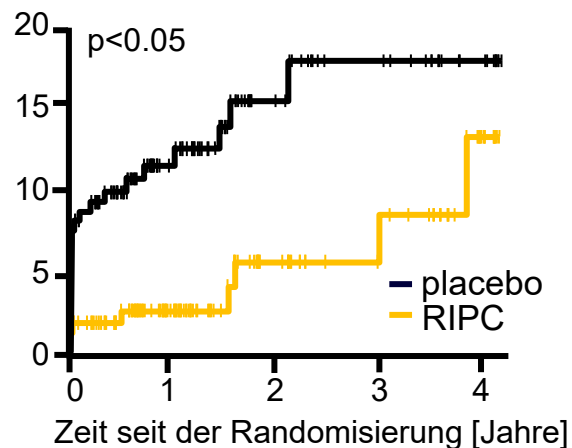
# Herzferne Präkonditionierung Prognose



**Placebo**  
**167 Patienten**

**RIPC**  
**162 Patienten**

**MACCE**  
[%]

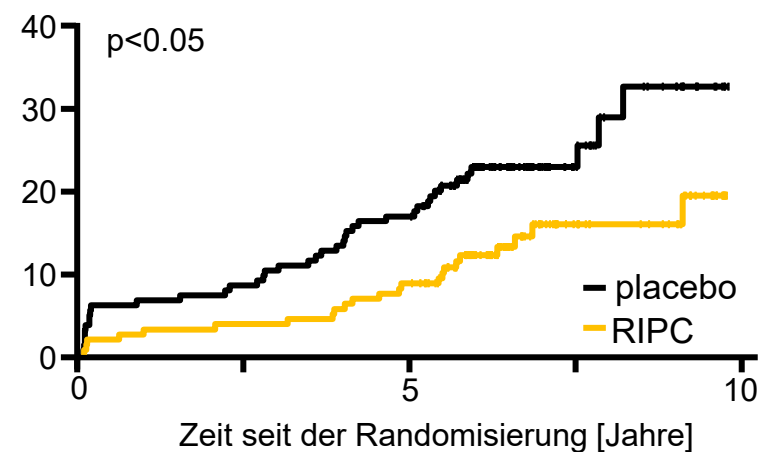


Thielmann et al., Lancet 382:597-604 (2013)

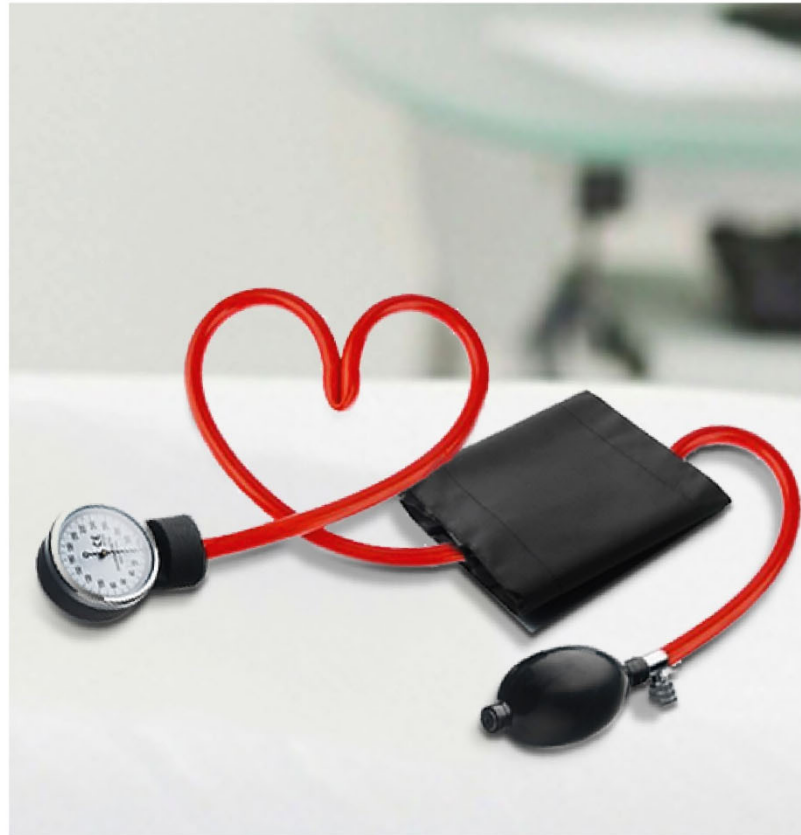
3 x 5/5 min Ischämie/Reperfusion am Arm



**Gesamtmortalität**  
[%]



Kleinbongard et al., JACC 71:252-254 (2018)



UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

*Und was forschen Sie an unserer Uni?*

***Wir sorgen dafür, dass ein Herzinfarkt  
nicht mehr so schlaucht.***

*Unsere Expertinnen und Experten am Universitätsklinikum Essen forschen täglich mit viel Herzblut. So haben sie herausgefunden, wie man schon durch mehrfaches Aufblasen einer Blutdruckmanschette am Arm die Überlebenschancen von Herzpatientinnen und Herzpatienten erhöht. Noch mehr Antworten finden Sie auf [www.uni-due.de/ueberleben](http://www.uni-due.de/ueberleben)*

